Aus der Chirurgischen Klinik und Poliklinik
der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. L. Koslowski

DAS VERHALTEN GERINNUNGSAKTIVER PROTEINE UNTER MIDAZOLAM / KETAMIN - ANAESTHESIE

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnheilkunde

der Medizinischen Fakultät
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
MARKUS KUHNER
aus Schramberg
1986

Aus der Chirurgischen Klinik und Poliklinik
der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. L. Koslowski

DAS VERHALTEN GERINNUNGSAKTIVER PROTEINE UNTER MIDAZOLAM / KETAMIN - ANAESTHESIE

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnheilkunde

der Medizinischen Fakultät
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
MARKUS KUHNER
aus Schramberg
1986

Dekan: Professor Dr. W. Schulte

1. Berichterstatter: Professor Dr. W. Heller

2. Berichterstatter: Privatdozent Dr. R.C. Briel

Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. W. Heller für seine Betreuung als Doktorvater, seine wertvollen Ratschläge und Anregungen.

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

1.	EINLEITUNG UND ZIELSETZUNG	1
2.	DIE INTRAVENÖSE NARKOSE	3
2.1	Begriffsdefinition	3
2.2	Die Entwicklung der intravenösen Anaesthesie ..	5
3.	BENZODIAZEPINE	8
3.1	Begriffsbestimmung	8
3.2	Stoffeigenschaften	8
3.3	Pharmakodynamik	9
3.4	Pharmakokinetik	11
3.5	Therapeutische Verwendung	12
4.	BESCHREIBUNG DER ZUR ANAESTHESIE VERWENDETEN SUBSTANZEN	13
4.1	Midazolam	13
4.1.1	Stoffeigenschaften	13
4.1.2	Pharmakodynamik	14
4.1.3	Pharmakokinetik	16
4.1.4	Therapeutische Verwendung	17
4.2	Ketamin	20
4.2.1	Stoffeigenschaften	20
4.2.2	Pharmakodynamik	21
4.2.3	Pharmakokinetik, Metabolismus und Toxikologie .	24
4.2.4	Therapeutische Verwendung	25
5.	BLUTGERINNUNG	26
5.1	Die vaskuläre Blutstillung	27
5.2	Die zelluläre Blutstillung	28
5.3	Die Plasmatische Blutgerinnung	30
5.3.1	Das Endogene Gerinnungssystem	31
5.3.2	Das Exogene Gerinnungssystem	32
5.4	Prothrombinaktivierung und Umwandlung von Fibrinogen in Fibrin	33
6.	DAS FIBRINOLYTISCHE SYSTEM	36
6.1	Aktivierung von Plasminogen	36
6.2	Abbau von Fibrinogen und Fibrin durch Plasmin .	39

6.3 Inhibitoren 40
6.3.1 Antiplasmine 40
6.3.2 Fibrin(ogen)-Spaltprodukte 41

7. BESCHREIBUNG DER ANALYSIERTEN PROTEINE 43
7.1 Präkallikrein und Kallikrein 43
7.2 Plasminogen 47
7.3 Alpha-2-Antiplasmin 48
7.4 Alpha-1-Antitrypsin 50
7.5 Alpha-2-Makroglobulin 53

8. PATIENTEN, MATERIAL UND METHODEN 57
8.1 Patientenauswahl 57
8.2 Narkoseverfahren 58
8.3 Postoperative Befragung 59
8.4 Untersuchungsmaterial und Abnahme der Blutproben 60
8.5 Labormethoden 61
8.5.1 Präkallikrein 61
8.5.2 Kallikrein 63
8.5.3 Coatest Antiplasmin 65
8.5.4 Plasminogen 67
8.5.5 Alpha-2-Makroglobulin 69
8.5.6 Alpha-1-Antitrypsin 71

9. ERGEBNISSE 74
9.1 Statistische Auswertung 74
9.2 Verhalten der Fibrinolyseparameter 75
9.2.1 Präkallikrein 75
9.2.2 Kallikrein 77
9.2.3 Plasminogen 79
9.2.4 Antiplasmin 81
9.2.5 Alpha-2-Makroglobulin 83
9.2.6 Antitrypsin 85
9.2.7 Hämatokrit 87
9.3 Klinischer Teil 87
9.3.1 Medikation und Narkose 87
9.3.2 Amnesie 88
9.3.3 Postoperative Befragung 89

9.3.4 Einzelfallbeschreibung 90

10. DISKUSSION 92

10.1 Fibrinolyseparameter 94

10.1.1 Einfluß auf das Kallikrein-System 94

10.1.2 Einfluß auf Plasminogen 95

10.1.3 Einfluß auf die Plasmin-Inhibitoren Alpha-2-Antiplasmin, Alpha-1-Antitrypsin und Alpha-2-Makroglobulin 95

10.1.4 Resümee 97

10.2 Klinischer Teil 98

11. ZUSAMMENFASSUNG 101

12. LITERATURVERZEICHNIS 103

13. TABELLENANHANG 121

1. EINLEITUNG UND ZIELSETZUNG

Mit der rasanten Entwicklung auf dem weiten Gebiet der medizinischen Technik in den letzten Jahrzehnten sind die Forderungen an Medikamente und Narkosetechniken auch gestiegen.
Schmerzfreiheit, Bewußtseinsverlust, Muskelrelaxation und Reflexdämpfung bei operativen Eingriffen sind sowohl im Sinne des Patienten als auch des Chirurgen unabdingbare Forderungen. Um eben diesen Ansprüchen gerecht zu werden, müssen neue Substanzen entwickelt werden, die möglichst keine negativen Wirkungen auf das Herz-Kreislauf-System, den Stoffwechsel, die Atmung und die Hämostase haben. In diesem Sinne werden die sogenannten Mononarkosen (mit Ketamin beispielsweise) heute kaum noch angewendet. Durch den gezielten Einsatz spezifisch wirksamer Einzelsubstanzen in der Kombinationsnarkose ("balanced anaesthesia") wird die negative Beeinflussung von Kreislauf und Atmung erwiesenermaßen stark reduziert (52).

Das neuentwickelte Dormicum^{R} (Midazolam) schließt eine Lücke im Angebot parenteraler Benzodiazepine, die im Rahmen der Notfallmedizin und der Anaesthesie eine breite Verwendung finden. Unter Beibehaltung der geschätzten Eigenschaften dieser Stoffgruppe fällt Midazolam durch seine kürzere Halbwertszeit und seine Wasserlöslichkeit auf. Dadurch ergibt sich eine bessere lokale Verträglichkeit des Wirkstoffes und eine Ausschaltung bestimmter unerwünschter Nebenwirkungen.
Durch die kombinierte Anwendung von Ataraktikum (Midazolam) und Analgetikum (Ketamin) ergibt sich eine besondere Form der Anaesthesie: Die Ataranalgesie. Sie ermöglicht eine Allgemeinanaesthesie unter Aufrechterhaltung der Spontanatmung (177).

Die Thromboseneigung von Patienten nach operativen Eingriffen ist eine häufig auftretende postoperative Komplikation.
Die Virchowsche Trias der Thrombogenese besitzt noch heu-

te grundsätzlich Gültigkeit. Gerade nach Operationen ist eine deutliche Steigerung der Aggregationstendenz der Thrombocyten nachweisbar. Die Kumulation von Faktoren, die diese Disposition begünstigen - z.B.: längere Bettruhe, stärkere Blutungen während der Operation, Streßsituationen, Medikation und notwendige Ruhigstellung - nehmen einen wesentlichen Einfluß auf das komplizierte Gleichgewicht zwischen Blutgerinnung und Fibrinolyse.

MODIG et al. (129) untersuchte an dreißig Patienten mit Hüftersatzoperationen den Einfluß von Extraduralanaesthesie (0,5 %iges Bupivacain mit Adrenalin) und Allgemeinanaesthesie (Lachgas und Fentanyl) auf Fibrinolyse und Koagulation.
Die Studie ergab, daß Patienten mit kontinuierlicher extraduraler Anaesthesie eine wesentlich geringere Thromboseneigung hatten als die mit Allgemeinnarkose. Daraus läßt sich schließen, daß bei der Extraduralanaesthesie, im Gegensatz zur Allgemeinanaesthesie, die Thromboseneigung wesentlich geringer ist.

Durch unsere Untersuchungen soll die Frage beantwortet werden, ob die Midazolam/Ketamin-Anaesthesie direkten Einfluß auf die Fibrinolyse nimmt. Falls dies der Fall sein sollte gilt es abzuklären, in wie weit Auswirkungen auf das Fibrinolyse-System statistisch signifikant und von klinischer Relevanz sind.
Darüber hinaus sollen die erhobenen klinischen Befunde mit den Ergebnissen anderer Untersucher verglichen werden, um Rückschlüsse auf die Qualität der Midazolam/Ketamin-Anaesthesie hinsichtlich der Fibrinolyse zu bekommen.

2. DIE INTRAVENÖSE NARKOSE

2.1 Begriffsdefinition

Unter Narkose versteht man eine Allgemeinanaesthesie, durch die das Zentralnervensystem steuerbar reversibel gelähmt wird (177). Dieser reversible Lähmungszustand ist verbunden mit

- Bewußtseinsverlust
- Schmerzfreiheit (Analgesie)
- Muskelentspannung und
- Reflexdämpfung.

Der Narkose geht ein Zustand der Schmerzempfindungslosigkeit voraus. Dabei tritt oft eine Amnesie auf (52).

An alle Narkoseverfahren werden folgende 3 Forderungen gestellt:

1. Steuerbarkeit
   Die Narkose soll je nach Bedarf zu vertiefen, abzuflachen oder zu beenden sein.
2. Ausreichende anaesthesiologische Sicherheitsbreite: Bewußtsein und Schmerzempfindung sollen bei Anaesthetika-Konzentrationen ausfallen, die möglichst um ein Vielfaches niedriger sind als diejenigen, durch welche vitale Funktionen (Steuerung der Atmung, des Kreislaufs u.a.) gelähmt werden.
3. Reversibilität
   Nach Beendigung einer Narkose müssen sämtliche Ausfallserscheinungen wieder verschwinden (21).

Bei der modernen Allgemeinanaesthesie lassen sich auf Grund verschiedener Anwendungsformen zwei Narkosetypen unterscheiden: die Inhalationsnarkose (auf die hier nicht näher eingegangen werden soll) von der Injektionsnarkose (90).

Folgende drei Kombinationsnarkosen gelten als Hauptvertreter der intravenösen Anaesthesie:

- die Neuroleptanalgesie
- die Valium - Fentanyl - Kombinationsnarkose
- die Ataranalgesie

Die Neuroleptanalgesie kommt zustande durch die Kombination eines stark wirksamen Analgetikums (Fentanyl) mit einem geeigneten Neuroleptikum (Droperidol). Es läßt sich damit ein Zustand der Analgesie, der vegetativen Dämpfung und der psychischen Indifferenz erzeugen. Bei höherer Dosierung läßt sich auch Bewußtseinsverlust herbeiführen, in dem größere chirurgische Eingriffe toleriert werden (21).

Bei der Valium-Fentanyl-Kombinationsnarkose wird die Schlafinduktion erleichtert durch die Verwendung von Valium als Sedativum. Des weiteren kommt es zu einer Verminderung der Fentanyldosis, da die analgetische Wirkung des Lachgas-Sauerstoff-Gemisches (zur künstlichen Beatmung) erhöht wird.

Eine neue Möglichkeit der Narkose hat die Kombination von Ataraktikum (Flunitrazepam) und Analgetikum (Fentanyl oder Ketamin) eröffnet. Durch sie ist eine Narkose unter Spontanatmung möglich geworden (177).

An Anstrengungen den Wirkungsmechanismus der Narkotika aufzuklären hat es nicht gefehlt. So gibt es viele Narkosetheorien (biophysikalische oder biochemische Theorien), aber keine, die völlig überzeugend wäre (113).
Die reversible Beeinflussung des ZNS durch das Narkotikum ist nicht nur auf die Strukturen des ZNS beschränkt, sondern betrifft alle Körperzellen. Die Erreichbarkeit der Zellen durch das Medikament und die Ansprechbarkeit und Zahl der entsprechenden Strukturen ist dabei von Bedeutung (114).
Als möglichen Angriffspunkt nennt KLAUS (108) die Synapsen, was erklären könnte, weshalb das ZNS besonders empfindlich reagiert und weshalb verschiedene Strukturen des

Gehirns mit unterschiedlicher Empfindlichkeit ansprechen. Die Formatio reticularis beispielsweise reagiert durch ihre große Synapsendichte und komplexe Vermaschung ausgesprochen empfindlich auf Narkotika.

2.2 Die Entwicklung der intravenösen Anaesthesie

Einer der ältesten Hinweise auf einen narkotischen Schlaf stammt aus der Zeit der Assyrer. Sie nutzten die schmerzlindernden Eigenschaften des Molus, der Alraunwurzel, des indischen Hanfes und des Alkohols, indem sie diese Drogen in Form von Schwämmen in die Nasenöffnung einlegten (52).

Der Grundstein für die Inhalations- und Injektionsanaesthesie wurde im 18. Jahrhundert gelegt. So erforschte Priestley anno 1770 die Wirkungen verschiedener Gase (u.a. die des Lachgases). "Die neue Ära der Chirurgie" (59) begann, als Morton 1846 die erste schmerzlose Zahnextraktion unter Äthernarkose vornahm.

Bei alleiniger Anwendung eines Inhalationsnarkotikums wird meistens ein Exzitationsstadium durchlaufen, d.h. es vergehen zumindest einige Minuten bis Bewußtlosigkeit einsetzt. Dies ist für den Patienten nicht nur unangenehm, sondern auch gefährlich. Aus diesem Grunde wurde schon sehr früh versucht Allgemeinanaesthetika intravenös zu verabreichen, um das Exzitationsstadium durch einen schnellen Anstieg der Wirkstoffkonzentration im ZNS zu überspringen und sofort das Toleranzstadium zu erreichen (61).

Im Jahre 1771 war es dann soweit: Der russische Chirurg Pirogoff führte erstmals eine erfolgreiche Allgemeinbetäubung bei Hunden durch mittels intravenöser Infusion von Äther (90).

Im Februar 1874 wurde durch die Injektion von Chloralhydrat direkt in die Blutbahn die erste intravenöse Anaesthesie beim Menschen durchgeführt (149).

Durch pharmakologische Unzulänglichkeiten einerseits und

technische Schwierigkeiten andererseits wurde die intravenöse Narkose lange Zeit durch die Inhalationsnarkose in den Hintergrund gedrängt.
Fredel und Perlis führten schließlich 1924 die erste Barbiturnarkose durch (90).
Kropp und Taub gelang es mit der Einführung des Natriumsalzes der Hexobarbitursäure (Evipan Natrium) zwei entscheidende Verbesserungen der intravenösen Anaesthesie zu erzielen: eine große therapeutische Breite bei raschem Wirkungseintritt (183).
So ist es auch nicht verwunderlich, daß durch die schnelle und für den Patienten angenehme Narkoseeinleitung (162) eine richtige Barbiturateuphorie ausgelöst wurde. Die Entwicklung von immer rascher und kürzer wirkenden Barbituratabkömmlingen (Thiopental, Thiamylal, Methohexital) trugen das Ihre dazu bei.
Durch das Erkennen von unerwünschten Nebeneffekten (insbesondere: Atemdepression, Myocarddepression, Leberbelastung, Blutzirkulationsstörungen) kam man von den Barbituraten ab und forschte nach neuen Stoffen (90).

Greifenstein et al. entwickelte auf der Suche nach einem kurzwirkendem Narkotikum das Sernyl (Phencyclidin), dessen Weiterentwicklung das auch intramuskulär anwendbare Ketamin ergab (49).
Von DE CASTRO und MUNDELEER (39) wurde 1958 die Neuroleptanalgesie eingeführt, durch HUTSCHENREUTER und BEERENHALTER (92) die Valiumkombinationsnarkose als Abwandlung der Neuroleptanalgesie.
DE CASTRO (38) wandte 1872 erstmals die Ataranalgesie an.

VONTIN, HELLER und SCHORER (179) brachten 1976 durch die Vorstellung der Analgosedierung eine Bereicherung der Anaesthesieformen. Unter Analgosedierung versteht man die Kombination von Analgetikum und Sedativum mit einer Lokalanaesthesie unter Spontanatmung. Die Analgosedierung steht somit, will man sie den anderen Anaesthesieverfahren zuordnen, zwischen der Lokalanaesthesie und der Intubationsnarkose. Der Patient bleibt trotz motorischer,

sensorischer und vegetativer Dämpfung ansprechbar (177).

Bei Operationen beispielsweise, bei denen die Gefahr einer mechanischen Nervenläsion besteht (z.B. im Verlauf einer Zahnextraktion) zeigt der Patient unter Analgosedierung bei Nervenberührung dem Operateur eine schwache Abwehrreaktion. Bei der Vollnarkose ist dies nicht der Fall.

Für die Forschung nach einem idealen, intravenös zu applizierenden Anaesthetikum stellten WHITE (186) und Mitarbeiter folgende Forderungen auf:

- rasche und ohne Exzitation erfolgende Einleitung
- gute Steuerbarkeit, d.h. kurze Halbwertszeit, kein Hang-over
- neben hypnotischer auch analgetische Wirkung
- keine Herz-Kreislauf-Belastung
- keine Atemdepression
- keine allergischen Reaktionen
- gute Venenverträglichkeit, möglichst wasserlöslich
- keine Metabolisierung in der Leber.

Ein Anaesthetikum, das all diesen Forderungen gerecht würde gibt es bis heute noch nicht. Ein Schritt in dieser Richtung scheint aber mit dem von der Firma Hoffmann-La Roche entwickelten Präparat Dormicum^{R} (Midazolam) gelungen zu sein.

3. BENZODIAZEPINE

3.1 Begriffsbestimmung

Die Benzodiazepine gehören in die Gruppe der Tranquillantien. Die Tranquilizer sind eine ihrer chemischen Struktur nach sehr heterogene Gruppe. Es besteht keine erkennbare Beziehung zwischen chemischer Konstitution und pharmakologischer Wirkung (61).
Im Vordergrund der therapeutischen Wirkung steht die Dämpfung von Angst und Spannung (daher auch der Name "Anxiolytika").
Im Gegensatz zu den Barbituraten ist bei den Tranquilizern ein Auftreten von narkotischen Wirkungen mit Bewußtseinsverlust sowie Ausfall motorischer Reflexe erst im Bereich tödlicher Dosen zu befürchten (56).

3.2 Stoffeigenschaften

Zu den Tranquilizern zählt man unter anderem die große Zahl der 1,4-Benzodiazepine, also Strukturverwandte vom Diazepam (56).

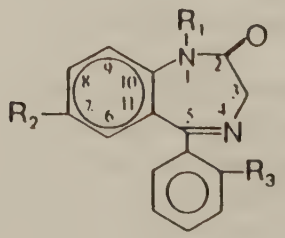


Abb.1: Strukturformel der Benzodiazepine

Bei den 1,4-Benzodiazepinen handelt es sich um schwache Basen. Die wichtigsten Vertreter dieser Stoffgruppe besitzen in Stellung 5 einen Phenylring. Elektronenanziehende Substituenten (z.B. -Cl, $-NO_2$) in Stellung 7, eine Methylgruppe in N-1 und ein Halogenatom in ortho-Stellung am Phenylring (Stellung 5) erhöhen die Wirkung. Was die Wirksamkeit des Moleküls angeht, verhalten sich die Einflüsse der Substituenten additiv (113).

3.3 Pharmakodynamik

Die Stoffgruppe der Benzodiazepine wirken auf allen Ebenen des ZNS, hauptsächlich aber an polysynaptischen Bahnen. Verschiedene Systeme, wie z.B. die Formatio reticularis ("Wachsystem") oder das limbische System (Hippocampus und Corpus Amygdaloideum) zeigen wesentlich höhere Empfindlichkeit gegen diese Stoffe (113).

Die Wirkung der Benzodiazepine beruht auf einer Dämpfung des limbischen Systems. Sie schwächen die von dort ausgehende, emotionsbedingte Aktivierung des "Wachsystems" in der Formatio reticularis ab und wirken dadurch indirekt schlaffördernd. Mit steigender Dosis führen Benzodiazepine von einer Sedation über einen hypnotischen Effekt ("Schlaf") bis zum Stupor mit begleitender retrograder Amnesie (61).
Benzodiazepine wirken auf die einzelnen Organe folgendermaßen:

- Zentralnervensystem
  Spannungs- und Angstzustände werden behoben.
  Keine oder nur flüchtige analgetische Wirkung.
- Atemsystem
  Leichte, gewöhnlich nicht bedrohliche Atemdepression.
- Kardiovaskuläres System
  Myokarddepressionen und Hypotonie treten nur vereinzelt auf.

- Muskeltonus
  Die Wirkung nicht-depolarisierender Relaxantien wird potenziert, Muskelspasmen und Kampfbereitschaft werden gelindert.

Alle Benzodiazepine fördern den Schlaf. Der Schlaf setzt sich aus zwei verschiedenen Phasen zusammen (49): dem orthodoxen Schlaf, auch Non-REM-Sleep bezeichnet und dem paradoxen Schlaf (REM-Sleep = Rapid Eye Movements-Schlaf).

Die Benzodiazepine beschleunigen nicht nur das Einschlafen, sondern verlängern auch die Gesamtschlafzeit. Stadium 4 des orthodoxen Schlafes wird verkürzt, Stadium 2 und 3 hingegen verlängert. Das Ergebnis ist eine Verlängerung des NREM-Schlafes sowie eine Verkürzung des REM-Schlafes.
Die Patienten geben bei kurzzeitigem Gebrauch von Benzodiazepinen an, aus "tiefem und erfrischendem Schlaf" erwacht zu sein (49).

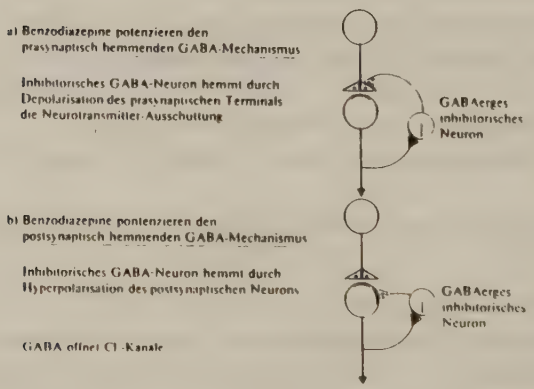


Abb.2: Wirkungsmechanismus und Angriffspunkte der Benzodiazepine

Fast alle biochemischen, elektrophysiologischen und pharmakologischen Effekte der Benzodiazepine sind an das Vorhandensein endogener Gamma-Aminobuttersäure (GABA) gebunden. Die Benzodiazepine reagieren mit spezifischen Bindungsstellen, welche zu einem Komplex, bestehend aus GABA-Rezeptor, Benzodiazepin-Rezeptor und Chlor-Ionophor, gehören.
Die "Benzodiazepin-Rezeptoren" sind überall im ZNS vorhanden, im frontalen und occipitalen Cortex, im Hippocampus und Cerebellum haben sie eine besonders hohe Dichte. Die Annahme, daß diese Areale der Wirkort der Benzodiazepine sei ist naheliegend, aber nicht bewiesen (61).

Einen bemerkenswerten Fortschritt in der Therapie würde das Auffinden von körpereigenen Substanzen (endogene Liganden), die an diesen Rezeptoren binden, bringen können (56).

Die bedeutendsten Nebenwirkungen der Benzodiazepine sind Tagesmüdigkeit und Schläfrigkeit mit Beeinträchtigung des Reaktionsvermögens.
Diskrete Entzugssysteme wie Unruhe, Spannung und Schlafstörungen (REM-Rebound = überschießende REM-Aktivität in den ersten Nächten) können schon nach kurzer Behandlung beobachtet werden (56).
Nach Anwendung einiger Verbindungen, speziell des Midazolams, kommt es zu Amnesien.

3.4 Pharmakokinetik

Die Aufnahme der Benzodiazepine in das Gehirn läßt sich in zwei Phasen aufteilen:
Der rasche Aufnahmeprozeß in die graue Substanz unterscheidet sich von einer langsamen Phase, der Rückverteilung in die weiße Substanz des Gehirns und in das Fettgewebe.
Die Benzodiazepine werden hauptsächlich in der Leber metabolisiert und dann teils in freier Form, teils in konju-

gierter Form im Urin ausgeschieden (113).
Die Ausscheidungshalbwertszeit ist vom Alter abhängig und beträgt 20 Stunden bei 20jährigen und 80 bei Probanden über 65 Jahre (56).

3.5 Therapeutische Verwendung

Für die Benzodiazepine gibt es vier Anwendungsgebiete (56):

1. Nicht-psychotische Angst-, Spannungs- und Unruhezustände
2. Einschlafstörungen auf emotionaler Grundlage
3. In der Anaesthesie
4. Krampfkrankheiten

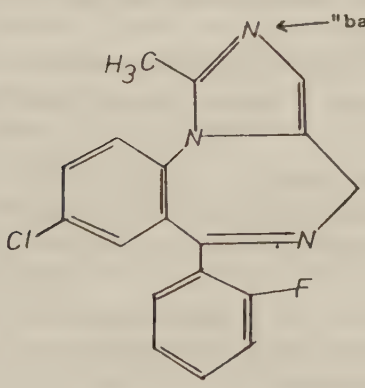
Kontraindikationen: Myasthenia gravis
Überempfindlichkeit gegen Benzodiazepine

4. BESCHREIBUNG DER ZUR ANAESTHESIE VERWENDETEN SUBSTANZEN

4.1 Midazolam

4.1.1 Stoffeigenschaften

Midazolam ist ein neuer Wirkstoff aus der Gruppe der Imidazobenzodiazepine (75).



Summenformel: $C_{18}H_{13}ClFN_3$
Molekulargewicht: 325,77
pK_a-Wert: 6,0

Abb. 3: Strukturformel von Midazolam (43)

Von anderen Benzodiazepinen hebt sich Midazolam durch folgende Eigenschaften ab:

- die Base bildet Salze, die in wässriger Lösung stabil sind.
- die ß-Eliminationshalbwertszeit ist mit eineinhalb bis zweieinhalb Stunden außerordentlich kurz.

- die entstehenden Hydroxymetaboliten können in ihrer pharmakologischen Aktivität für eine klinische Wirkung vernachlässigt werden (43).

4.1.2 Pharmakodynamik

Die intravenöse Anwendung von Midazolam hat sich auf Grund einer gründlichen klinischen Prüfung als wirksames und sicheres Mittel zur Einleitung der Narkose und als hypnotische Komponente der Kombinationsanaesthesie ("balanced anaesthesia") erwiesen. Aufgrund der kurzen Wirkung, eignet es sich vor allem für kurzdauernde chirurgische und diagnostische Eingriffe (43).
Nachfolgend möchte ich vor allem auf die Unterschiede in der klinischen Wirkung gegenüber anderen Benzodiazepinen eingehen.

Bei Midazolam ist die Einleitungszeit (Zeit bis zum spontanen Schließen der Augen und Verschwinden des Lidreflexes) im allgemeinen länger als bei Vergleichspräparaten (43, 48).
Apnoe und EKG-Veränderungen wurden während Induktion und Aufrechterhaltung der Narkose weniger häufig beobachtet als unter den Standardpräparaten.
Bei gleichem Grad der Sedierung erzeugt Midazolam häufiger Amnesie als Vergleichspräparate (16, 43).
Die lokale Verträglichkeit kann als gut beurteilt werden. In einigen Fällen war sie sogar besser als diejenigen der Vergleichspräparate.
Die hämodynamischen Wirkungen von Midazolam beschränken sich vorwiegend auf vaskuläre Reaktionen: Abnahme des peripheren Kreislaufwiderstandes (134).
Die Herz-Kreislauf-Effekte von Midazolam zur Narkoseeinleitung sind relativ gering. Arterieller Mitteldruck (-20 %), Herzfrequenz (-11 %) und Herzindex (-26 %) nehmen signifikant, Pulmonalarteriendruck und Pulmonalkapillardruck jedoch nur wenig ab. Das neue wasserlösliche Benzo-

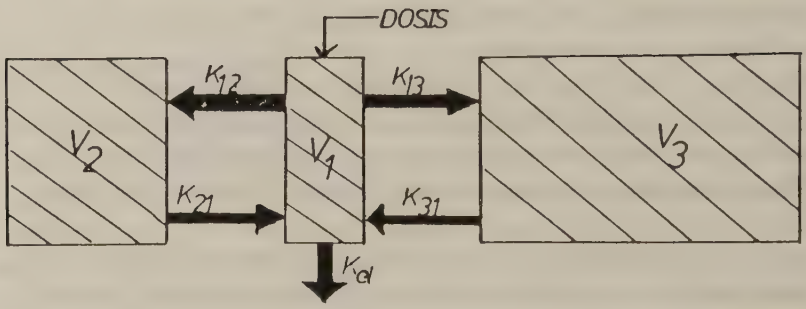
diazepin ist demnach besonders bei erhöhter kardialen Füllungsdrücken während der Narkose geeignet (155).

KANTO (100) et al. konnten in ihren Untersuchungen eine gute Korrelation zwischen Sedation und Plasmakonzentration bei Midazolam konstatieren.
Midazolam besitzt eine ausgezeichnete Gewebeverträglichkeit, die bedingt ist durch die Wasserlöslichkeit. So ist die Gefahr von Venenirritationen, Thrombophlebitiden, Thrombosen und Schmerzen an der Injektionsstelle geringer (103).
Experimentell-pharmakologische Untersuchungen ergaben, daß Midazolam keine direkte Wirkung auf das autonome Nervensystem besitzt, wohl aber gestörte autonome Funktionen durch Beeinflussung zentraler Regulationssysteme normalisieren kann (45).
Embryotoxische, teratrogene oder mutagene Wirkungen wurden keine festgestellt.

Die Vorteile der intravenösen Anwendung von Midazolam zur Einleitung und Aufrechterhaltung der Allgemeinanaesthesie lassen sich folgendermaßen zusammenfassen (43, 150, 198):

- injektionsbreite, stabile wässrige Lösung
- ruhiges Einschlafen der Patienten
- kurze Wirkungsdauer
- ausgeprägte anterograde Amnesie
- geringe Nebenwirkungen auf Herz-Kreislauf-System und Atmung (ohne klinische Konsequenzen)
- rasches und ruhiges Aufwachen nach Beendigung der Narkose
- gute lokale Verträglichkeit

4.1.3 Pharmakokinetik (6, 43, 49)



K_{12}, K_{21}: Austauschkonstanten zwischen erstem und zweitem Kompartiment

K_{13}, K_{31}: Austauschkonstanten zwischen erstem und drittem Kompartiment

K_{E1} : Eliminationskonstante

Abb. 4 : Dreikompartimentmodell

Bei Beendigung der Injektion verteilt sich Midazolam vorwiegend im Blut. Die Plasmakonzentration fällt innerhalb der ersten Viertelstunde auf 10 bis 20% des ursprünglichen Wertes ab (erste Verteilungsphase). In einer zweiten Verteilungsphase wird der Konzentrationsausgleich mit dem übrigen Körper erreicht. Zu Beginn der dritten Stunde ist auch sie abgeschlossen.
Der Wirkstoff fließt aus dem Kompartiment v_1 (Blut) simulant in zwei periphere Kompartimente v_2 und v_3 (Organe, Fett). Die Elimination erfolgt aus Kompartiment v_1.
Das dritte Kompartiment ist etwa fünfmal so groß wie das erste. Aus diesem Grund wird der Rückfluß aus dem dritten ins erste Kompartiment zum geschwindigkeitsbestimmenden Schritt für die definitive Elimination. Der Extraktionsan-

teil durch die Leber beträgt 40 bis 50 %. Die Halbwertszeit der Elimination ist mit 1,5 bis 2,5 Stunden angegeben. Die Eiweißbindung von Midazolam beträgt 96 %.

Im menschlichen Organismus wird Midazolam vollständig metabolisiert. Als Hauptmetabolit erscheint 1-Hydroxymethyl-midazolam (alpha-Hydroxy-midazolam) als Glukuronid zu 60 bis 80 % der verabreichten Dosis innert 24 Stunden im Urin.
Die beiden anderen Metaboliten (4-Hydroxy-midazolam und 1-Hydroxymethyl-4-hydroxy-midazolam) werden in bedeutend geringeren Mengen gebildet. Klinisch haben sie keine Bedeutung.

4.1.4 Therapeutische Verwendung

Midazolam läßt sich im Rahmen der Allgemeinanaesthesie sowohl zur Praemedikation als auch zur Einleitung und Aufrechterhaltung der Narkose einsetzen.
Prämedikationsstadien von leichter Sedation mit Anxiolyse bis hin zu tiefem Schlaf können durch eine Dosisabstufung in den Bereichen 0,07 bis 0,15 mg/kg Körpergewicht erreicht werden (43).
SJÖVALL und MATTILA (161,126) stellten in voneinander unabhängigen Untersuchungen fest, daß intramuskulär angewandtes Midazolam ein sehr zufriedenstellendes Medikament zur Prämedikation sei mit einer schnell eintretenden Sedation und guter Verträglichkeit.
REINHART (145) untersuchte respiratorische und schlafinduzierende Wirkung von Midazolam i.m. als Prämedikation zur Regionalanaesthesie bei urologischen Eingriffen. Die Prämedikation mit 0,1 mg/kg Körpergewicht Midazolam i.m. erwies sich bei allen Patienten als ausreichend. Ein schneller Wirkungseintritt, der Schlaf während des Eingriffs und die damit verbundene Amnesie lassen diese Form der Prämedikation gegen-

über anderen untersuchten Verfahren (Diazepam, Promethazine/Pethidine, Placebo) als günstiger erscheinen.

Midazolam ruft bei intravenöser Injektion in einer Dosierung zwischen 0,15 und 0,2 mg/kg Körpergewicht ein Schlafmuster hervor, das in Verbindung mit potenten Analgetika (Bsp.: Ketamin) zur Narkoseinduktion genutzt werden kann. Als Induktionsmittel der Inhalationsnarkose eignet sich Midazolam ebenso wie als hypnotische Komponente der Kombinationsnarkose (43).
REVES et al. (146) beurteilen Midazolam als sicheres Mittel zur raschen Einleitung der Narkose bei Koronarpatienten in der Herzchirurgie.
Für chirurgische oder diagnostische Eingriffe unter Lokalanaesthesie und zur Basissedation bei endoskopischen Untersuchungen ist Dormicum seiner kurzen Wirkungsdauer, der ausgeprägten anterograden Amnesie und der ausgezeichneten lokalen Verträglichkeit besonders geeignet (47).

Zur Aufrechterhaltung der gewünschten Schlaftiefe bei der Allgemeinanaesthesie dürfen kleine Dosisintervalle nachinjiziert werden. Wird früher als drei Minuten nach der Erstinjektion nachgespritzt, so kann statt einer Aufrechterhaltung oder Vertiefung des Schlafes eine Verlängerung der hypnotischen Wirkung erfolgen ("Ceiling Effect").
Dies wirkt sich bei kurzdauernden Eingriffen in der postoperativen Phase nachteilig aus (42).

Kontraindikationen und Anwendungsbeschränkungen (44):

- Myasthenia gravis
- Überempfindlichkeit gegen Benzodiazepine

Bei akuten Vergiftungen mit Alkohol, Schlafmitteln sowie Präparaten zur Behandlung geistig-seelischer Störungen (Neuroleptika, Antidepressiva, Lithium) darf Midazolam nicht verabreicht werden.
Während der ersten drei Monate der Schwangerschaft und in der Stillzeit soll auf eine Applikation von Midazolam ebenfalls verzichtet werden.
Ein bestehender Volumenmangel muß durch Infusion zu Beginn

der Narkose nach Möglichkeit ausgeglichen werden.
Da die Exazerbation eines akuten Prozesses nicht völlig ausgeschlossen werden kann, ist bis zum Vorliegen weiterer Erfahrungen bei Patienten mit Schizophrenie oder endogener Depression in der Anamnese besondere Vorsicht geboten.

4.2 Ketamin

Wachsendes Interesse an der intravenösen Anaesthesie führte zur Entwicklung von neuen Stoffen, die den Forderungen unter Punkt 2.2 möglichst nahe kommen sollten (184).
Eine Weiterentwicklung des von Greifenstein im Jahre 1959 entwickelten Sernyl (Phencyclidin) führte schließlich zum sowohl intravenös als auch intramuskulär anwendbaren Ketamin (76).
1964 wurde eine Ketamin-Anaesthesie erstmals am Menschen durchgeführt. Seit 1969 wird dieses Allgemeinanaesthetikum nach ausgedehnten klinischen Prüfungen in der ganzen Welt angewendet (140).

4,2.1 Stoffeigenschaften

Das Ketaminmolekül 2-(o-Chlorphenyl)-2-methyl-amino-cyclohexan, das in seiner Struktur dem Phencyclidin und Cyclohexamin gleicht, hat ein Molekulargewicht von 238, einen pK_a von 7,5 und enthält ein Chiralitätszentrum, welches zwei lösliche optische Isomere bildet (27).

S,(+)-Ketamine R,(−)-Ketamine

Abb. 5: Konfiguration der Ketamin-Isomere

Ketamin ist ein außerordentlich potentes intravenös und intramuskulär injizierbares Allgemeinanaesthetikum mit spezifischen anaesthetischen und analgetischen Eigenschaften (142).

Der Wirkungseintritt nach intravenöser Injektion erfolgt rasch. Ketamin führt zu Amnesie und ausgeprägter Analgesie, die das Stadium der Anaesthesie überdauert. Pharyngeal- und Laryngealreflexe funktionieren weitgehend normal. Die Atemfunktion ist normal, Blutdruck und Pulsfrequenz werden im allgemeinen stimuliert (143).
Bei Anwendung von Ketamin an Erwachsenen als Monoanaesthetikum treten gelegentlich unangenehme Träume und psychische Störungen (Halluzinationen) auf (122).

Die intravenöse Narkose mit Ketamin wird sinnvoll durch die Kombination mit einer Substanz ergänzt, die die vorteilhaften Eigenschaften von Ketamin erhält, die sedativen und hypnotischen Eigenschaften vertieft (Benzodiazepine), zur Muskelentspannung beiträgt und psychomimetische Aufwachreaktionen sicher verhindert.

4.2.2 Pharmakodynamik

Die Narkose mit Ketamin erzeugt einen Zustand dissoziativer Anaesthesie. Als potentes Kataleptanalgetikum entfaltet Ketamin seine narkotisch-kataleptische Wirkung durch eine Koordinationsunterbrechung (Dissoziation) zwischen neokortikal-thalamischen und limbisch-retikulären Hirnstrukturen (118). Es kommt zu einem Verlust der sensorischen Wahrnehmung und des Bewußtseins, ohne daß dabei ein normaler Schlafzustand herbeigeführt wird:
die Augen bleiben weit geöffnet, Corneal- und Lichtreflexe bleiben sogar während des chirurgischen Toleranzstadiums intakt (15).
Nach intravenöser Injektion einer Initialdosis von 0,7- 2 mg/kg Körpergewicht Ketamin tritt mit einer von der Kreislaufzeit abhängigen Latenz von ca. 30 Sekunden die anaes-

thetische Wirkung ein; chirurgische Maßnahmen sind nun bis zu 15 Minuten ohne Schmerzäußerung durchführbar. Nach dieser Zeit sind Nachinjektionen der halben bis ganzen Dosis möglich (143).

Die Analgesie resultiert aus der von Ketamin hervorgerufenen Blockade aufsteigender sensorischer und sensibler Impulse im Thalamus. Muskeltonus und Reflextätigkeit bleiben weitgehend erhalten (131). Es kommt gelegentlich zu faszikulären Muskelbewegungen und zu unwillkürlichen, extrapyramidalen rhythmischen Muskelkontraktionen der oberen und/oder unteren Extremitäten (15).
Solche Erscheinungen, die unter Anaesthesiebedingungen unerwünscht sind, können durch die Anwendung von Benzodiazepinen verhindert werden, da diese Medikamente, durch Hemmung auf- und absteigender Systeme der Formatio reticularis sowie polysynaptischer Reflexe im Rückenmark, sedierende Effekte auf die Hirnrinde ausüben und eine leichte Muskelrelaxation bewirken (110).

Die Anwendung von Ketamin an Erwachsenen führt nicht selten zu unangenehmen Träumen (halluzinatorische Erscheinungen mit phantastischem Farb- und Forminhalt), für die später keine Amnesie besteht.

Die Atemwege bleiben unter Ketamin-Narkose bei erhaltenem Tonus der Zungengrund- und Rachenmuskulatur sowie erhaltener Pharyngeal- und Laryngealreflexe im allgemeinen frei. Fast regelmäßig werden charakteristische Rhythmusänderungen der Atmung beobachtet. Zu zentralen Atemdepressionen kommt es im allgemeinen nicht (142).

TAKEYASU YAMAMURA et al. (170) stellten in ihren Untersuchungen an Katzen fest, daß intravenös appliziertes Ketamin weder den Symphathico- noch den Vagotonus wesentlich verändert. Diese Untersuchung steht im Gegensatz zu der von HENSEL (85) vertretenen Meinung, daß unter der anticholinergen Wirkung von Ketamin eine Vagushemmung resultiert, die ihrerseits eine relative Erhöhung des Sympathikotonus hervorruft.

Nach der intravenösen Applikation von Ketamin beim Menschen kommt es in Dosierungen ab 1 mg/kg Körpergewicht im allgemeinen zum Anstieg des systolischen und diastolischen Systemblutdruckes mit fast gleichbleibender Amplitude um etwa 20%. Das Anstiegsmaximum kommt zwischen der 3. und 5. Minute zu liegen, die Rückkehr zum Ausgangsniveau findet nach 10 bis 20 Minuten statt (119). Synchron kommt es zu einer Pulsfrequenzerhöhung von ebenfalls 20 bis 25 %.

Der Wirkungsmechanismus der Herz- Kreislaufeffekte von Ketamin wird vorwiegend auf die von CHEN (24) postulierte zentrale Stimulation zurückgeführt, d.h. auf einen gesteigerten sympathisch-efferenten Impulsstrom von rhombenzephalen Zentren zu den peripheren Erfolgsorganen.

MONTEL und STARKE (130) sprechen dem Ketamin eine "cocain ähnliche" Wirkung zu mit entsprechend verzögerter Rücknahme von Noradrenalin in seine Speicher. Darin sehen sie die Ursache der durch Ketamin bedingten Herz-Kreislauf-Veränderungen.

Auch die Untersuchungsergebnisse von DUDZIAK et al. (50) fügen sich in die Vorstellung eines in physiologischen Bereichen kurzfristig gesteigerten Sympathicotonus. Die radiometrische Bestimmung von Adrenalin und Noradrenalin an 12 jugendlichen Patienten nach Verabreichung von 3 mg pro kg Körpergewicht Ketamin, ergab einen um 200 bis 300% gesteigerten Plasmaspiegel dieser Substanz. Nach Ansicht des Autors entspricht dies einer zentral ausgelösten Aktivierung des sympathischen Gesamtsystems (sympathonerval und sympathoadrenal).

Die Anstiege von Blutdruck und Pulsfrequenz, des Herzzeitvolumens, des Pulmonalisdruckes (171), sowie des intracraniellen und intraocularen Druckes können durch vorangegangene Verabreichung von 0,15 mg/kg Midazolam oder 0,02 mg/kg Flunitrazepam vollständig unterdrückt werden (117,5).

Unter Ketaminanaesthesie findet weder eine Beeinträchtigung des Enzymverhaltens der Leberzellen und des Herzmuskels noch eine Alteration des Fettstoffwechsels statt (164).

MONTERO - BENZO et al. (131) studierten unter Ketamin-Narkose die Gerinnungsvorgänge und fanden keine Veränderungen der Hämostase.

4.2.3 Pharmakokinetik, Metabolismus und Toxikologie

Das pharmakokinetische Verhalten von Ketamin wurde von WIEBER et al. (187) an Menschen bei Anwendung von 2,5 mg Wirkstoff pro kg untersucht.
Der Plasmakonzentrationsverlauf läßt sich durch ein offenes 2-Kompartimentmodell beschreiben:
Nach Injektion des Wirkstoffs sinkt die Ketaminkonzentration sehr schnell ab. In dieser ersten Phase (Halbwertszeit des Ketaminplasmaspiegels von 11 Minuten) kommt es zur zentralen Wirkung und zum anaesthetischen Effekt. Die darauffolgende zweite Phase mit einer Halbwertszeit von 2,5 Stunden erklärt die lange Nachschlafzeit, in der keinerlei Anaesthesieeffekte mehr nachgewiesen werden können.

Die langsame Eliminationsphase (zweite Phase) erklärt die kumulative Wirkungsverlängerung, die experimentell für die kurzen Zeitabstände wiederholte Ketamininjektionen beschrieben worden ist. Bei Nachinjektionen wird die zweite Phase dann die bestimmende Größe für das Erwachen des Patienten (65).
Ketamin wird rasch metabolisiert. Bei Urinuntersuchungen am Menschen waren etwa 83-96% der Substanz nach fünf Tagen ausgeschieden. 70% waren innerhalb der ersten 24 Stunden im Urin nachweisbar (142).
Vom Organismus wird Ketamin durch N-Demethylierung in Nor-Ketamin überführt. Dieser Metabolit kann durch Oxidation des Cyclohexanringes in Dehydro-Norketamin umgewandelt werden (23). Nor-Ketamin hat etwa ein Zehntel der anaesthetischen Wirksamkeit von Ketamin, das Dehydroderivat ist noch schwächer wirksam (27).

Wie in Tierversuchen nachgewiesen werden konnte ist die akute Toxizität von Ketamin sehr gering. Makroskopische

und mikroskopische Untersuchungen bei der Autopsie von Versuchstieren erwiesen eine gute Gewebeverträglichkeit. Teratogene Effekte und Leberschädigungen wurden nicht festgestellt (142).

4.2.4 Therapeutische Verwendung (142)

Für Ketamin kommen drei Anwendungsgebiete in Betracht:

1. Als Monoanaesthetikum eignet es sich sehr gut für kurzdauernde diagnostische und therapeutische Eingriffe.
   Die Ketamin-Anaesthesie kann durch die Verabreichung zusätzlicher Dosen verlängert werden.
   Bei Bedarf kann Ketamin mit einem Muskelrelaxans unter Beachtung der für dieses Mittel notwendigen Beatmungsvorschriften kombiniert werden.

2. Zur routinemäßigen Einleitung jeder Allgemeinanaesthesie hat sich Ketamin als gut geeignet erwiesen und bietet folgende Vorteile:

   - rasches Einschlafen nach einmaliger Kreislaufzeit bei i.v. Verabreichung
   - sofort vollständige Anaesthesie mit ausgezeichneter Analgesie
   - ausreichende Wirkungsdauer (keine "ultrakurze" Wirkung)-daher genügend Zeit auch bei einer schwierigen Intubation.
   - stabile Kreislaufverhältnisse während der Zeit der Manipulationen wie Lagerung des Patienten, Abdecken, Befestigung des Tubus, Einstellung der Beatmung.
   - kein Absacken des Blutdruckes während des anfangs höher dosiert anflutenden Inhalationsanaesthetikums.
   - rasches Anfluten des Inhalationsanaesthetikums bei gut durchbluteter Lunge und nicht depressiv beeinflußter Atmung.

3. Ketamin eignet sich zur Kombination mit Substanzen, die

die vorteilhaften Eigenschaften von Ketamin erhalten, die sedativen und hypnotischen Eigenschaften vertiefen, zur Muskelentspannung beitragen und psychomimetische Aufwachreaktionen sicher verhindert. Besonders bewährt hat sich die Kombination mit Tranquilizern aus der Benzodiazepinreihe (Diazepam, Flunitrazepam, Midazolam). Eine solche Kombination ist gekennzeichnet durch Bewußtseinsverlust, Analgesie, leichte Muskelentspannung und vegetative Dämpfung.

Die Kombination des Ataraktikums Rohypnol und Ketamin wird von VONTIN (178) als Ataranalgesie empfohlen. Neuerdings hat sich intravenös verabreichtes Midazolam in der Kombination mit Ketamin als hervorragende Komponente der Ataranalgesie erwiesen (45).

Die Kombination von Midazolam und Ketamin ersetzt nach SALT et al. (151) bei angezeigtem Vorgehen voll die Inhalationsnarkose.

Kontraindikationen:

Bei Patienten, bei denen eine Blutdrucksteigerung eine erhebliche Gefährdung bedeutet, wie z.B. ein vorangegangener zerebrovaskulärer Insult ist Ketamin kontraindiziert. Ebenso bei Präklampsie und Eklampsie.

5. BLUTGERINNUNG

Die Blutstillung (Hämostase) stellt einen Schutzmechanismus zur Wahrung der Gefäßintegrität und Aufrechterhaltung der Blutströmung dar (7).

Der Organismus schützt sich bei Verletzungen gegen Blutverluste durch drei verschiedene Mechanismen (4):

1. die spontane Kontraktion und Invagination der Gefäße am Verletzungsort,
2. die Adhäsion und Verklumpung von Thrombozyten am geschädigten Gefäßendothel und
3. die plasmatische Gerinnung

Der Blutstillungsvorgang war bereits den Ärzten des Altertums bekannt. Hippokrates beschrieb im 4. Jahrhundert v.

Chr. die Gerinnung von Aderlassblut (22), Aristoteles die Entstehung von Fibrinfasern als Voraussetzung für die Bildung von Blutgerinnseln (7). Erst im 17. Jahrhundert fand Willis, daß Serum vom Fibringerinnsel getrennt werden konnte.
Der erste bedeutsame Schritt in der Identifizierung einzelner Gerinnungskomponenten war die Entdeckung von Thrombin (Buchanan 1845).
1890 beobachteten Arthus und Pages, daß calciumbindende Substanzen, zu frischem Blut hinzugegeben, die Gerinnung hemmen.
Morawitz war es, der 1904 die sogenannte klassische Gerinnungstheorie in seinem Schema zusammenfasste (93):

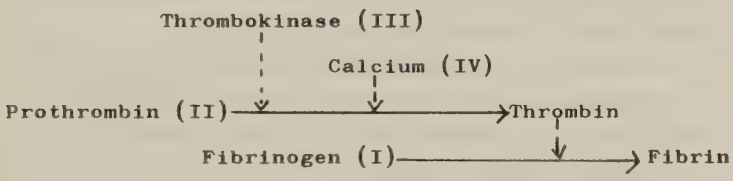


Abb. 6: Gerinnungsschema nach MORAWITZ

Die heutigen Erkenntnisse sind zum größten Teil bei der Erforschung von Defektkoagulopathien gewonnen worden. Dadurch wurden die Möglichkeit der Diagnose und differenzierten Therapie von Blutstillungsstörungen eröffnet (7).

5.1 Die vaskuläre Blutstillung

Die Blutstillung nach einer Verletzung läuft in mehreren Phasen ab. In der ersten Phase, der "primären Hämostase", kommt es durch Reizung glatter Muskelzellen zunächst zu einer reflektorischen Kontraktion und Invagination der Blutgefäße (Arterien und Arteriolen) am Verletzungsort (14,195). Diese Gefäßverengung (Reparaturischämie) wird

einerseits unterstützt durch die Freisetzung vasokonstriktorischer Substanzen (Serotonin, Catecholamine) aus den Thrombozyten und der verletzten Gefäßwand andererseits durch ein lokales Absinken des Blutdrucks, da der Blutstrom der betroffenen terminalen Strombahn teilweise umgeleitet und somit die Durchblutung im verletzten Abschnitt gedrosselt wird. Die eintretende Verlangsamung des Blutstroms begünstigt die zelluläre und plasmatische Blutgerinnung (12,195).

5.2 Die zelluläre Blutstillung

In der primären Hämostase kommt es am Ort der Verletzung

- durch Austreten von Gewebefaktoren,
- durch Umkehrung des elektrischen Potentials an der Intima (Zeta-Potential)
- durch hohe Scherkräfte und Freilegung von subendothelialen Bindegewebsstrukturen unter Vermittlung des sogenannten Antibleedingfaktors (von-Willebrand-Protein)

zu Adhäsions- und Aggregationsvorgängen der Thrombozyten (7).
Die Plättchen gehen dabei in einen aktivierten Zustand, verlieren ihre Gestalt (visköse Metamorphose) und bilden Pseudopodien (cytoplasmatische Fortsätze) aus. Die äußere Membran der Thrombocyten wird "klebriger", wodurch die Adhäsion weiterer Plättchen gefördert wird (105,107,195).

Sobald die Thrombocyten mit der subendothelialen Kollagenschicht von eingerissenem Endothel in Kontakt kommen, wird die Plättchenmembran durchlässig für Stoffe aus dem Innern der Plättchen (Release Reaction).
Die wichtigsten freiwerdenden Substanzen sind: ADP, Thromboxan, Serotonin, Catecholamine, Plättchenfaktor 4, Beta-Thromboglobulin und Phospholipide (Plättchenfaktor 3) (105,61).
ADP und Thromboxan begünstigen die gleichzeitig mit der Release Reaction stattfindende irreversible Aggregation

der Plättchen. Es kommt zur Ausbildung eines thrombocytären Gefäßpfropfes, der ein weiteres Austreten von Blut aus dem verletzten Gefäß verhindert (84,185).

Gleichzeitig wird durch Kontaktaktivierung an geschädigtem Endothel (Kollagen) und Freisetzung von Gewebsthromboplastin aus den Gefäßzellen das plasmatische Gerinnungssystem aktiviert (105).
Zunächst läuft die plasmatische Gerinnung nur an der Oberfläche und in der Umgebung der am Endothel anhaftenden und aggregierten Plättchen ab. Beteiligt sind die an der Thrombocytenoberfläche adsorbierten Gerinnungsfaktoren, wobei das entstehende Thrombin aggregationsfördernd wirkt.

Durch die fortschreitende Aktivierung des plasmatischen Gerinnungssystems wird schließlich die zweite Phase der Blutstillung - "sekundäre Hämostase" - ausgelöst.

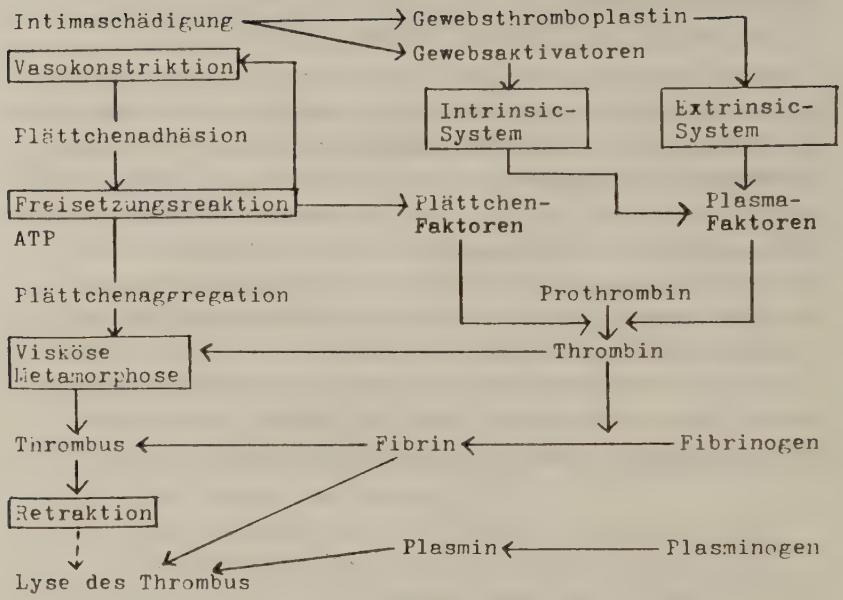


Abb. 7: Schematische Darstellung des Ablaufs der Hämostase

5.3 Die Plasmatische Blutgerinnung

An der plasmatischen Blutgerinnung, die enzymatisch gesteuert ist, sind etwa 20 Gerinnungsproteine mit fördernder und inhibitierender Wirkung beteiligt. Die meisten der Proteine, es handelt sich dabei vornehmlich um Glykoproteine, haben enzymatischen Charakter.
Die Reaktionsabläufe bis zur Bildung des Fibringerinnsels entsprechen kaskadenartigen Enzymschritten. Die Aktivierung von Gerinnungsfaktoren erfolgt jeweils durch den aktiven Faktor der vorangehenden Aktivierungsreaktion (7,96).

Im kaskadenartigen Ablauf der Aktivierungsreaktionen gibt es einige zentrale Reaktionen, die sich in Komplexen, bestehend aus Gerinnungsfaktoren, Calcium-Ionen und Phospholipiden, abspielen. Die Phospholipide, die aus den Thrombozyten stammen, dienen im Komplex als Matrix. Über Calcium-Ionen sind die Gerinnungsfaktoren an die Phospholipide gebunden (195,96).

Je nach dem auslösenden Mechanismus (Faktoren des Plasmas und der Thrombocyten - Gewebefaktoren), unterscheidet man das Endogene und das Exogene Plasmatische Gerinnungssystem. Beide Systeme aktivieren einzeln oder gemeinsam den Faktor X. Über den aktiven Faktor X münden beide Systeme in die zentrale Reaktion der Prothrombin-Aktivierung ein (160, 167).

5.3.1 Das Endogene Gerinnungssystem

Die initiale Reaktion des endogenen Mechanismus ist die Aktivierung des sogenannten Hagemann-Faktors (Faktor XII) (109). Er weist eine positive elektrische Ladung auf und wird an negativ geladenen Oberflächen (kollagene Bindegewebsfasern, Elastin, Thrombozytenmembranen) adsorbiert und in seine aktive Form (F XIIa) umgewandelt. Für die Adsorption ist wahrscheinlich HMW-Kininogen (= hochmolekulares Kininogen) erforderlich (7); für die Aktivierung zeigt sich Kallikrein verantwortlich.
Faktor XIIa aktiviert 3 Systeme:

1. das Gerinnungssystem über Faktor XI
2. das fibrinolytische System und damit die Serinprotease Plasmin sowie
3. das Kinin-System, indem er die Umwandlung von Präkallikrein in aktives Kallikrein katalysiert.

Kallikrein beschleunigt die weitere Aktivierung von Faktor XII zu XIIa durch proteolytische Spaltung (105).
Für die Aktivierung des Faktors XI ist die Anwesenheit von

HMW-Kininogen notwendig. Der Gerinnungsfaktor XIa aktiviert seinerseits den vitamin-K-abhängigen Faktor IX. Dazu ist die Anwesenheit von Calcium-Ionen erforderlich. Faktor IXa bildet zusammen mit Phospholipiden, Calcium-Ionen und Faktor VII einen Komplex, an dem die Aktivierung von Faktor X zu Faktor Xa erfolgt.
Der Faktor VIII kann wie HMW-Kininogen als Regulator oder Cofaktor der Faktor X - Aktivierung angesehen werden (107, 195).

5.3.2 Das Exogene Gerinnungssystem

Im Extrinsic-System sind sehr viel weniger Faktoren beteiligt. Durch Substanzen, die bei Gewebeverletzungen aus den Mikrosomen zerstörter Zellen freigesetzt werden erfolgt der Anstoß des exogenen Systems.
Die wichtigste Substanz ist das Gewebsthromboplastin (Faktor III), ein Protein-Phospholipid-Komplex, der den Gerinnungsfaktor VII aktiviert. Zusammen mit Phospholipiden und Calcium-Ionen bildet Faktor VIIa einen Komplex, welcher als Protease Faktor X in Xa umwandelt (60,104,195).

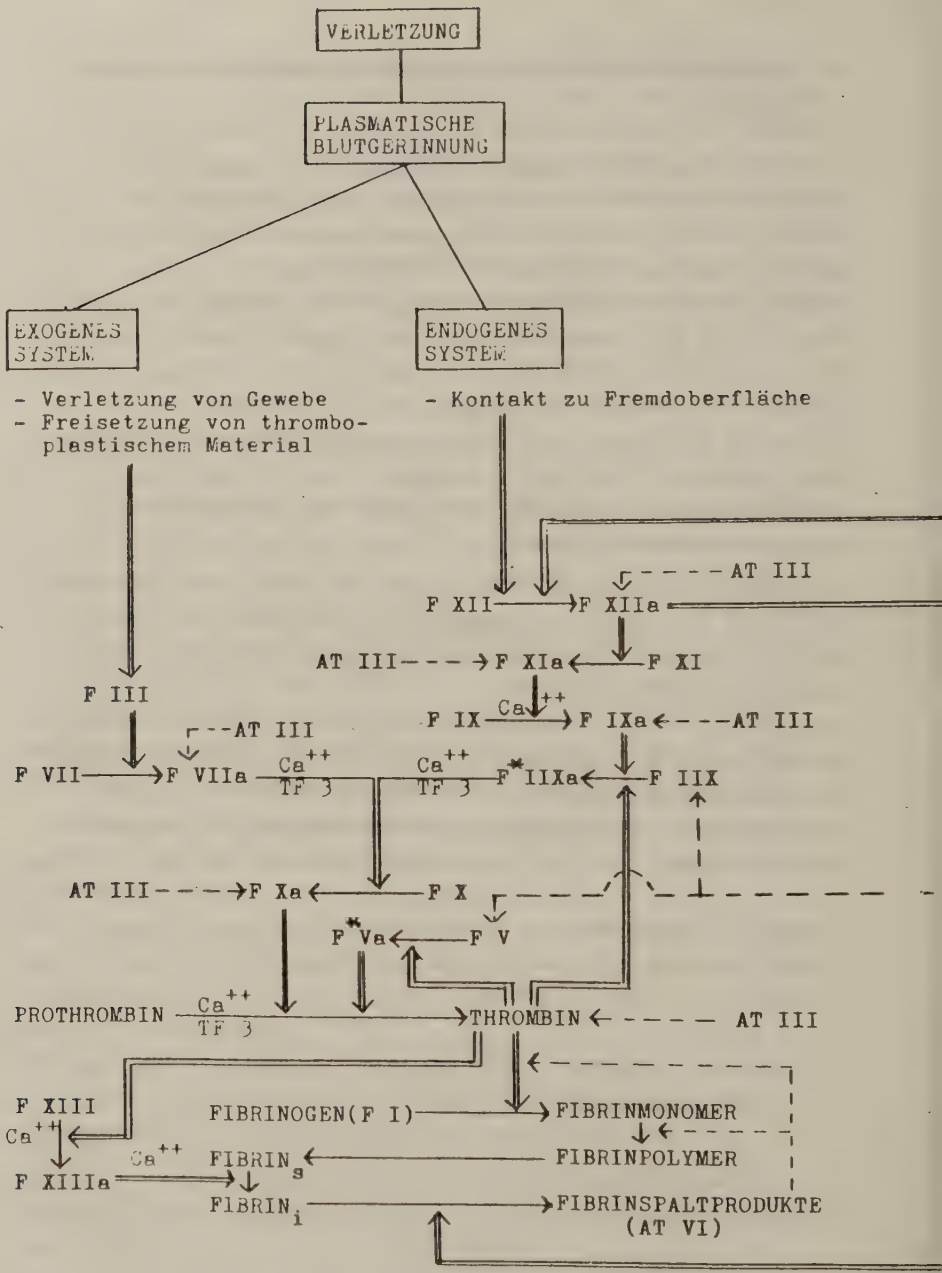
Der exogene und endogene Aktivierungsweg laufen bei der Aktivierung des Faktors X zusammen. Ihm kommt somit eine Schlüsselstellung im Gerinnungsablauf zu.
Die exogen ausgelöste Gerinnung ist für den Notfall vorgesehen: Durch die Interaktion des Thromboplastins mit dem Faktor VII wird innerhalb von Sekunden die Aktivierung des Faktors X erreicht.
Die endogene Gerinnung hingegen läuft langsamer und über viele Zwischenstufen ab. Die sichtbare Bildung eines Fibringerinnsels benötigt etwa 5-20 Minuten (109).

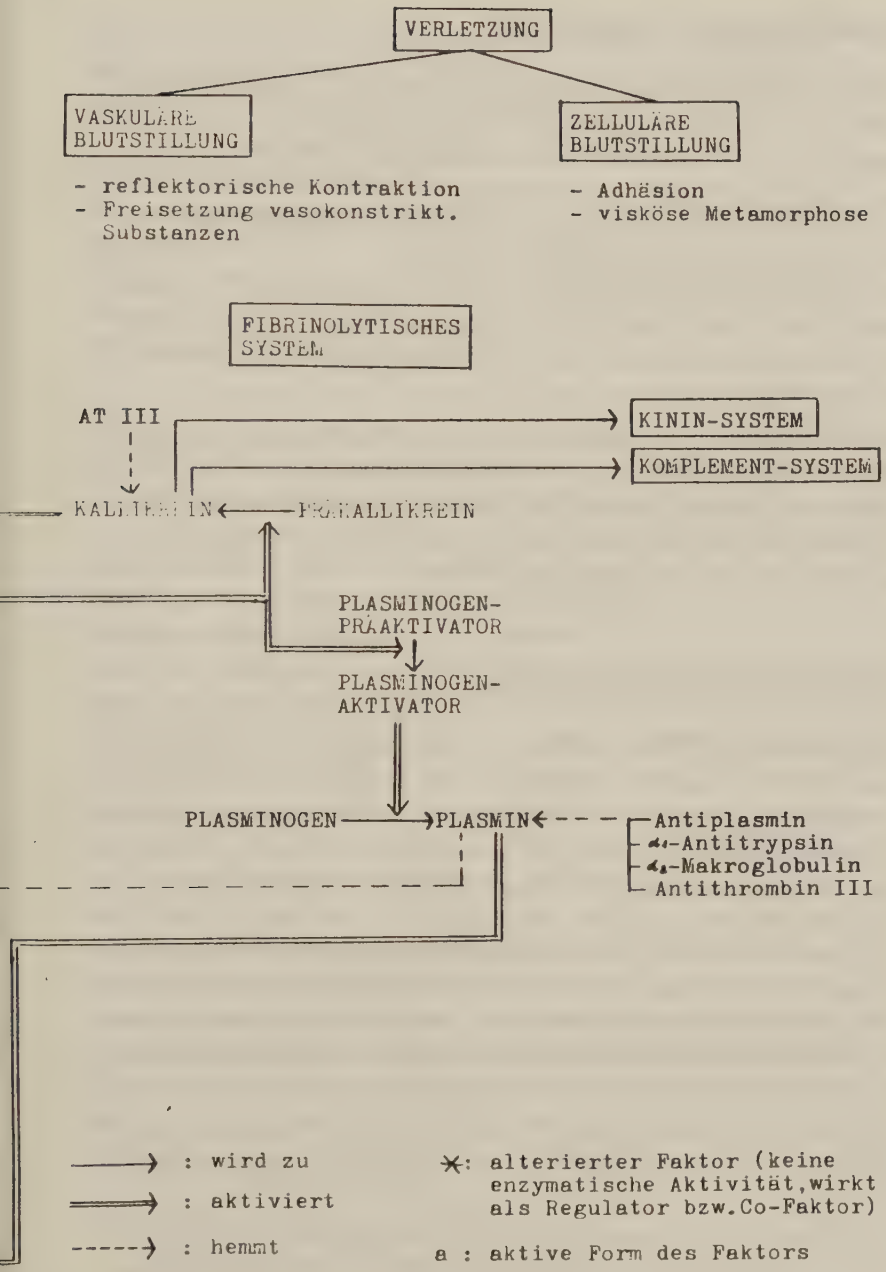
Diese Betrachtungsweise hat jedoch nur theoretische Bedeutung, da im Organismus beide Systeme synergistisch wirken (14).

5.4 Prothrombinaktivierung und Umwandlung von Fibrinogen in Fibrin

Der - im exogenen und/oder endogenen System gebildete - Prothrombinumwandlungsfaktor (Komplex aus: Faktor Xa, Phospholipiden, Calcium-Ionen und Faktor V) bewirkt die Überführung von Prothrombin in Thrombin.
Thrombin besitzt die spezifische proteolytische Eigenschaft, vom Fibrinogenmolekül zwei Peptide abzuspalten: Fibrinopeptid A und B (74,12). Nach der Peptidabspaltung erfolgt eine End-zu-End-Anlagerung und Verzweigung der sogenannten Fibrinmonomere, die auf diese Weise ein Fibrinnetz ausbilden. Die Geschwindigkeit der Fibrinbildung wird von bereits leichten Änderungen der Thrombinkonzentration beeinflußt (12).

Zur Stabilisierung des Fibrinnetzes bedarf es einer enzymatischen Steuerung. Das dafür zuständige Enzym, eine Transglutaminase, hat den Namen fibrinstabilisierender Faktor (F XIII), erhalten.
Faktor XIII liegt im Plasma ebenfalls in inaktiver Form vor und wird in Gegenwart von Calcium-Ionen durch Thrombin aktiviert. Erst unter dem Einfluß von Faktor XIIIa und Calcium-Ionen findet die Quervernetzung des Fibrins statt (105,109,195).


VERLETZUNG
PLASMATISCHE BLUTGERINNUNG
EXOGENES SYSTEM
ENDOGENES SYSTEM
- Verletzung von Gewebe
- Freisetzung von thromboplastischem Material
- Kontakt zu Fremdoberfläche
F XII
F XIIa
AT III
AT III
F XIa
F XI
F III
Ca++
F IX
F IXa
AT III
AT III
F VII
F VIIa
Ca++
TF 3
Ca++
TF 3
F IIXa
F IIX
AT III
F Xa
F X
F Va
F V
PROTHROMBIN
Ca++
TF 3
THROMBIN
AT III
F XIII
Ca++
F XIIIa
FIBRINOGEN(F I)
FIBRINMONOMER
Ca++
FIBRIN s
FIBRINPOLYMER
FIBRIN i
FIBRINSPALTPRODUKTE
(AT VI)


VERLETZUNG
VASKULÄRE BLUTSTILLUNG
ZELLULÄRE BLUTSTILLUNG
- reflektorische Kontraktion
- Freisetzung vasokonstrikt. Substanzen
- Adhäsion
- visköse Metamorphose
FIBRINOLYTISCHES SYSTEM
AT III
KININ-SYSTEM
KOMPLEMENT-SYSTEM
PRÄKALLIKREIN
PLASMINOGEN-PRÄAKTIVATOR
PLASMINOGEN-AKTIVATOR
PLASMINOGEN
PLASMIN
Antiplasmin
α1-Antitrypsin
α2-Makroglobulin
Antithrombin III
: wird zu
: aktiviert
: hemmt
: alterierter Faktor (keine enzymatische Aktivität, wirkt als Regulator bzw. Co-Faktor)
a : aktive Form des Faktors

6. DAS FIBRINOLYTISCHE SYSTEM

Unter physiologischen Bedingungen laufen im Gefäßsystem ständig in geringem Ausmaß Gerinnungsvorgänge ab. Folglich kommt es in den Gefäßen kontinuierlich zu Fibrinablagerungen. Die Aufgabe des fibrinolytischen Systems besteht darin, den Gerinnungsvorgängen ständig entgegenzuwirken, indem es das abgelagerte Fibrin auflöst.
Blutgerinnung und Fibrinolyse stehen miteinander in einem dynamischen Gleichgewicht, so daß das Blut im Gefäßsystem im flüssigen Zustand bleibt und seine Funktionen erfüllen kann (109,195).

Das fibrinolytische Enzymsystem weist im Prinzip ähnliche Aktivierungswege wie das Gerinnungssystem auf. Es sind bisher allerdings weniger beteiligte Faktoren bekannt geworden, und die Kenntnis über deren Wechselwirkungen ist geringer als beim Gerinnungssystem.

6.1 Aktivierung von Plasminogen

Fibrinogen und Fibrin werden in vivo durch die Endopeptidase Plasmin abgebaut. Plasmin, ein proteolytisches Enzym, liegt im Organismus in seiner inaktiven Vorstufe, dem Plasminogen vor.
Die Aktivierung von Plasminogen verläuft wie bei den Gerinnungsfaktoren nach dem Prinzip der "limitierten Proteolyse" ab. Dabei entsteht aus dem einkettigen, inaktiven Plasminogen das enzymatisch aktive Plasmin, welches aus zwei Peptidketten aufgebaut ist, die lediglich durch eine einzelne Disulfidbindung zusammengehalten werden (109).
Drei Aktivatoren des Plasminogens sind bekannt:

Als e n d o g e n e i n t r a v a s a l e Aktivatoren werden ein Blutaktivator und ein Gewebeaktivator unterschieden.
Die Bildung von Plasmin über den Blutaktivator ist unter physiologischen Bedingungen zur Hälfte an die Aktivierung

des Gerinnungsfaktors XII und das HMW-Kininogen-Kinin-System gebunden und zum anderen Teil von der Gegenwart des Proaktivators Präkallikrein abhängig. Damit ergibt sich eine enge Verknüpfung zwischen Gerinnungssystem und fibrinolytischem System (8).
Der intravasale Gewebeaktivator ist vornehmlich im Endothel der Kapillaren, Venolen und Pulmonalarterien angereichert, kommt aber auch in Thrombocyten und Erythrocyten vor. Der stärkste physiologische Reiz für seine Freisetzung ist die Hypoxie (109,96).

E n d o g e n e e x t r a v a s a l e Aktivatoren sind sogenannte Gewebeaktivatoren. Sie treten in verschiedenen Organen in besonders hoher Konzentration auf. Durch Gewebetraumatisierung, z.B. im Gefolge von Operationen an Uterus, Prostata und Lunge werden die Gewebeaktivatoren in die Blutbahn abgegeben und können unter Umständen eine überschießende Aktivierung der Fibrinolyse bis zur totalen Ungerinnbarkeit des Blutes auslösen (8).
Die unter physiologischen Bedingungen besonders hohe Aktivität an Gewebsaktivatoren im Uterus ist für das Flüssigbleiben bzw. die Wiederverflüssigung des Menstrualblutes verantwortlich (109).

Zu den e x o g e n e n h e t e r o l o g e n Aktivatoren gehören die Streptokinase (Kabikinase), Staphylokinase, Proteasen aus Granulocyten, sowie Allergene und Pyrogene.
Von allen therapeutisch-fibrinolytischen Prinzipien hat bisher nur die Streptokinase (Kabikinase) eine größere klinische Bedeutung erlangt. Es handelt sich bei der Streptokinase um ein Stoffwechselprodukt von betahämolytischen Streptokokken, welches letzten Endes dazu führt, daß ein Aktivator im Blut (oder ein Aktivator-Komplex) vorhanden ist, der Plasminogen in Plasmin umwandelt (93).

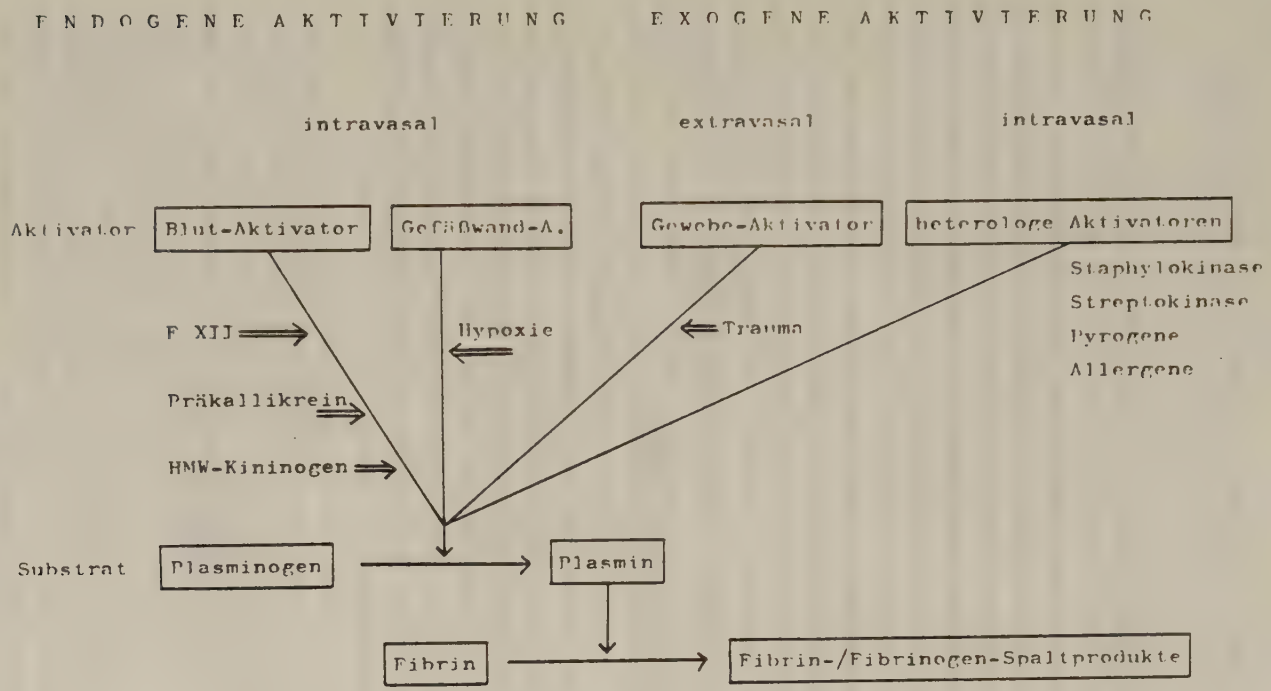


Abb. 9: Möglichkeiten physiologischer und unphysiologischer Plasminogen-Aktivierung

6.2 Abbau von Fibrinogen und Fibrin durch Plasmin

Die Endprodukte der plasmin-katalysierten Fibrinolyse sind Fibrinogen- bzw. Fibrin- Derivate, die unter dem Begriff Fibrinogenspaltprodukte (FSP) oder Fibrinogendegradationsprodukte (FDP) zusammengefaßt werden.
Im Verlauf des proteolytischen Abbaus von Fibrinogen werden ungefähr 150 Peptidbindungen gespalten; dabei entstehen niedermolekulare, dialysierbare Peptide sowie hochmolekulare Derivate.

Bei der Fibrinolyse entstehen zunächst eine Reihe von Spaltprodukten mit einem Molekulargewicht zwischen 240 000 und 269 000 ("early degradation products"), welche zusammengefaßt als Fragment X bezeichnet werden. Diese Fragment X genannten Spaltprodukte sind, wenn auch verzögert, noch zur Gerinnselbildung durch Thrombin befähigt.

40 Derivate mit einem Molekulargewicht um 15 000 und darunter werden unter den Fragmenten A,B und C zusammengefaßt; über ihre Struktur und Eigenschaft ist bisher nur wenig bekannt.
Schließlich erfolgt vom Fragment X ausgehend der weitere proteolytische Abbau zu den Fragmenten D (Molekulargewicht: 81 000 - 94 000) bzw. Y (Mol.-Gew.: 148 000 - 156 000). Letzteres ist in ein weiteres Fragment D und ein Fragment E spaltbar.

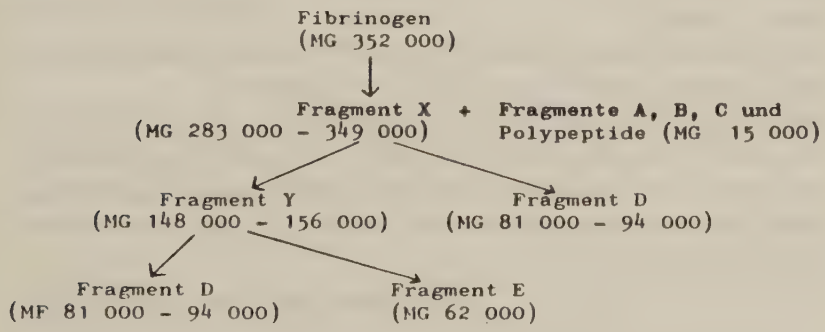


Abb.10: Fibrinogenabbau durch Plasmin

Die hochmolekularen Fragmente D, X und Y machen zusammen ca. 80 % der Abbauprodukte des Ausgangssubstrates Fibrin aus; sie sind nicht mehr gerinnbar.

Die in Abbildung 10 aufgeführten Fragmente ("split products") sind sehr potente Inhibitoren der Gerinnung, die vielfältige biologische Wirkungen besitzen:
Sie hemmen die proteolytische Aktivität von Thrombin und die Thrombocytenaggregation; zudem führen sie bei der Fibrinpolymerisation zur Bildung von defekten Gerinnseln, zur Steigerung der Gefäßpermeabilität und zur Vasodilatation (35,61,194,195).

6.3 Inhibitoren

Die Blutgerinnung darf ausschließlich am Ort des Bedarfs erfolgen, denn eine schrankenlose Ausbreitung des Gerinnungsprozesses in das übrige Gefäßsystem wäre mit dem Leben nicht vereinbar. Aus diesem Grunde enthält das Plasma sehr wirkungsvolle Inhibitoren der Gerinnung (12).

6.3.1 Antiplasmine

Anti-Aktivatoren wirken der Aktivierung von Plasminogen entgegen. Die proteolytische Aktivität des Plasmins selbst wird durch Antiproteinasen gehemmt, die Antiplasmine genannt werden.
Die Menge an Antiplasminen im Blut überwiegt das maximal aktivierbare Plasmin um das ca. Dreißigfache.
Antiplasmine bilden mit überschüssigem Plasmin irreversible oder reversible Komplexe, die keine oder nur geringe proteolytische Eigenschaften haben. Die Komplexe werden über das retikulo-endotheliale System aus der Blutzirkulation entfernt.

Die wichtigsten Antiplasmine sind:
$Alpha_2$-Antiplasmin, $Alpha_2$-Makroglobulin, $Alpha_1$-Antitrypsin, C_1-Esterase-Inhibitor und Antithrombin III (8).

A n t i t h r o m b i n III ist ein Glykoprotein (MW=65 000), das sich mit aktivierten Gerinnungsfaktoren zu inaktiven Komplexen verbindet. Es entstehen bevorzugt Komplexe zwischen Antithrombin III und Thrombin sowie Faktor Xa, aber auch die Faktoren XIIa, XIa, IXa und Plasmin werden durch Antithrombin III gehemmt (36,83).
Die Komplexbildung verläuft normalerweise langsam; sie wird durch Heparin erheblich beschleunigt. Aus diesem Grunde wird Antithrombin häufig auch als Heparin-Cofaktor bezeichnet (93).

Eine ausführliche Beschreibung der anderen aufgeführten Antiplasmine (ausgenommen C_1-Esterase-Inhibitor) findet sich unter Punkt 7.

	Mol.-Gew.	Konz. (mg/dl)	Anteil an Gesamtinhibitorkap.(%)
Sofortinhibitoren			15,3
α_2-Makroglobulin	725 000	250	8,3
C_1-Inhibitor	104 000	25	5,1
α_2-Antiplasmin	70 000	6	1,9
Progressivinhibitor			84,7
α_1-Antitrypsin	53 000	200-230	74,9
Antithrombin III	65 000	30	9,8

Tab. 1: Fibrinolyseinhibitoren

6.3.2 Fibrin(ogen)-Spaltprodukte

Spaltprodukte, die bei proteolytischen Reaktionen frei

werden sind ebenfalls sehr potente Inhibitoren der Gerinnung. Diese inhibitorischen Bruchstücke bewirken einen Rückkopplungseffekt: Je stürmischer die jeweilige proteolytische Reaktion abläuft, um so größer ist der Anfall dieser Inhibitoren und damit ihre Bremswirkung. Fibrinspaltprodukte hemmen die proteolytische Aktivität von Thrombin und bewirken durch Kettenabbruch eine Hemmung der Fibrinmonomeren-Polymerisation (12,109).

7. BESCHREIBUNG DER ANALYSIERTEN PROTEINE

7.1 Präkallikrein und Kallikrein

Präkallikrein und Kallikrein wurden unlängst von mehreren Gruppen biochemisch untersucht (72,157).
Das am häufigsten ermittelte Molekulargewicht liegt bei 95 000 (Streuung von 88 000-98 000), die Plasmakonzentration beträgt 1,14µmol/l.
Plasmapräkallikrein ist ein Gammaglobulin (zunächst eine einzelne Molekülkette), welches durch den Hagemannfaktor (Faktor XII) zu einem zweikettigen aktiven Molekül aktiviert wird ohne Änderungen im Molekulargewicht.

Die physiologische Aktivierung von Plasmapräkallikrein wurde in den vergangenen zehn Jahren wissenschaftlich untersucht durch Forschungsgruppen in Japan, Amerika und Europa (69).
Die Verwendung chromogener Substrate hat die Entwicklung auf diesem Gebiet gewiß erleichtert.

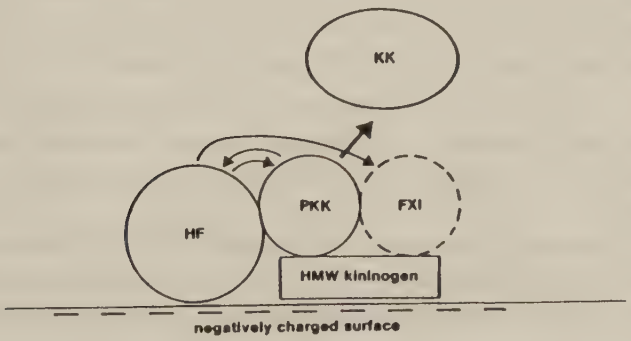


Abb. 11 Schematische Darstellung der Kontaktaktivierung

HMW-Kininogen wird mit seinem histidinreichen Molekülteil an negativ geladene Oberflächen gebunden. Dabei bildet sich ein Komplex mit Hagemann-Faktor, HMW-Kininogen und F XI oder Plasmapräkallikrein (72).
Es kommt zur Aktivierung von Faktor XII durch eine geringe Menge an Kallikrein. Faktor XII seinerseits aktiviert Präkallikrein, welches den Komplex als aktives Enzym (Kallikrein) verläßt.
F XIa und Kallikrein, die entsprechend der oben aufgezeigten Kontaktaktivierung bereits gebildet wurden, führen durch einen positiven Feedback-Mechanismus zur weiteren Aktivierung des Hagemannfaktors. Von den aktivierten Enzymen bleibt F XIa im Komplex und fördert so die Blutgerinnung, Kallikrein hingegen löst sich von der Oberfläche (176).
Das Forscherteam um SCHAPIRA und COLMAN (153,154) schreiben, daß sie in ihren Studien eine Schutzfunktion von HMW-Kininogen gegenüber Kallikrein festgestellt haben.

Das in der Leber synthetisierte Plasmakallikrein (20) erfüllt verschiedene Aufgaben. Seine wesentliche Funktion liegt im Bereich des Gerinnungssystems (s.o.).
Kallikrein startet zusammen mit Faktor XII das endogene Fibrinolysesystem. Diskutiert wird auch die Bradykininbildung aus Kininogenen durch Kallikrein, sowie eine chemische Aktivität gegenüber neutrophilen Leukocyten (14,101).

Über das Kallikreinsystem besteht eine Wechselwirkung zwischen den plasmatischen Enzymsystemen. So steht die Gerinnung mit der Fibrinolyse über das Kallikreinsystem in Beziehung.
Es gibt Wechselbeziehungen zum Komplement- und Kininsystem und der Immunabwehr mit einer Reihe von Rückkopplungen und Verstärkerreaktionen zwischen den einzelnen Enzymsystemen.

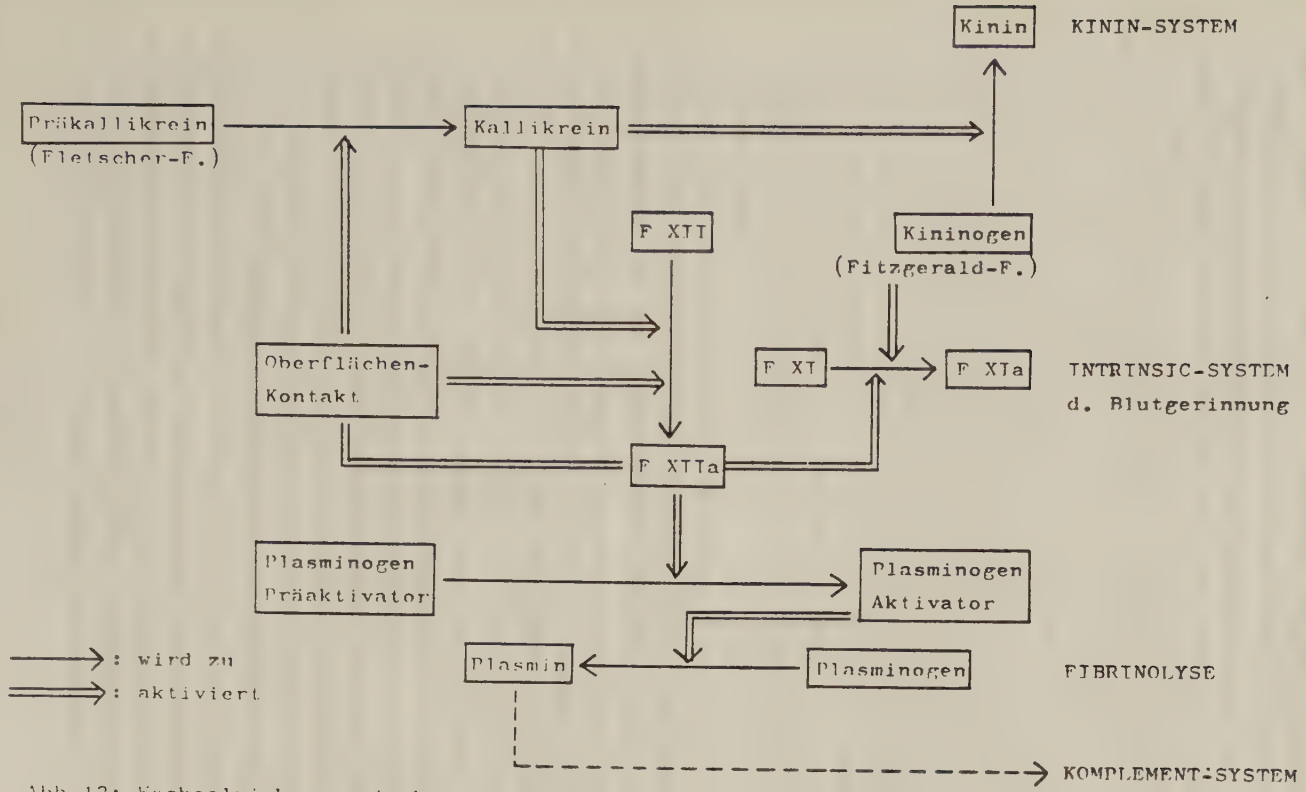


Abb.12: Wechselwirkung zwischen den plasmatischen Enzymsystemen

Die Kininogenaseeigenschaften der Kallikreine erklären ihre blutdrucksenkende Wirkung.
Kinine setzen Prostaglandine frei (79), können Catecholamine von den adrenergen Rezeptoren verdrängen und konkurrieren mit Angiotensin I um die Kininase II ('Converting Enzyme'). Durch eine ca. hundertfach höhere Affinität zu diesem Enzym wird die Bildung von Angiotensin II verhindert, was indirekt den Vasotonus zu beeinflussen vermag (53).
Daß Kallikreine bei der Blutdruckregulation eine wichtige Rolle spielen, geht auch aus Beobachtungen hervor, die zeigen, daß die Ausscheidung von Kallikrein im Harn von Patienten, die an einer essentiellen Hypertonie leiden, signifikant vermindert ist (124).

Ein Mangel an Kallikrein beeinträchtigt das Blutgerinnungs- und Fibrinolysesystem. Die chemische Aktivität des Kallikreins gegenüber neutrophilen Leukocyten ist vermindert.

Die zentrale Stellung des Kallikrein-Kinin-Systems läßt erwarten, daß Störungen im Organismus frühzeitig zu einer Veränderung der Plasmapräkallikrein- und Kallikreinspiegel führen. Die Messung dieser Spiegel sollte daher eine empfindliche Methode mit hohem Aussagewert zum Nachweis von Störungen der Hämostase sein.
Es konnten tatsächlich gezeigt werden, daß Patienten im septischen Schock einen raschen Abfall des Plasmapräkallikrein- und Kininogenspiegels erleiden. Auch eine Aussage über deren Prognose war über die Messung dieser Plasmaspiegel möglich, da die abgefallenen Präkallikrein- und Kininogenspiegel bei Überlebenden rasch wieder anstiegen. Alle Patienten, bei denen kein Anstieg der Kallikreinspiegel festzustellen war, verstarben hingegen (137).

WUEPPERS (196) zeigte in seinen Studien, daß der Defekt im Gerinnungssystem, hervorgerufen durch Kallikreinmangel sowohl durch die Gabe von 2 % Normalplasma als auch durch die Gabe von Plasma mit einem Mangel an Faktor XII oder Faktor XI beseitigt werden kann.

Durch die Gabe von reinem Menschen- bzw. Kaninchen-Präkallikrein konnte der Mangel ebenfalls egalisiert werden. Die Fibrinolyse bei Kallikreinmangel war vergleichsweise niedrig, konnte aber durch die Gabe von Präkallikrein ebenfalls normalisiert werden.

Bei verschiedenen Krankheitsbildern zeigen sich charakteristische Änderungen der Plasma-Präkallikreinspiegel: Erniedrigte Werte finden sich bei schwerer Lebererkrankung und fortgeschrittener Niereninsuffizienz (mit und ohne Hypertonie) sowie bei schweren entzündlichen Krankheitsbildern (Sepsis), Tumorleiden und Verbrauchskoagulopathien.

Erhöhte Plasma-Präkallikreinwerte sind dagegen vor allem bei der unkomplizierten Schwangerschaft, beim Diabetes mellitus und bei der essentiellen Hypertonie beobachtet worden (20,53,68).

7.2 Plasminogen

Das Proenzym Plasminogen ist im Plasma und Serum enthalten. Es wandert in der Elektrophorese als Beta-Globulin (109).
Menschliches Plasminogen ist ein Glykoprotein mit einem Molekulargewicht von ungefähr 90 000 und einem Kohlenhydratanteil von 2 %. Die Plasmakonzentration beträgt 10-20 mg/100 ml (28,147).

Die vollständige Grundstruktur des Moleküls ist zusammengesetzt aus 790 Aminosäuren. ROBBINS et al. (147) proklamierten schon 1965, daß das Plasminogenmolekül sowohl Lysin als auch Valin als NH_2-terminale Aminosäure enthält.

WALLEN und WIMAN (181) stießen in den Jahren 1970/1972 auf zwei Plasminogen-Modifikationen: Die eine Gruppe mit Glutamin, die andere Gruppe mit Lysin und Valin als NH_2-terminale Aminosäure.
Auch Forschungen aus der neueren Zeit mit verbesserten Methoden brachten dasselbe Ergebnis: Das Plasminogenmolekül mit der NH_2-terminalen Aminosäure Glutamin ist die ur-

sprüngliche Form, wohingegen NH_2-terminale Lysin Plasminogenmoleküle proteolytische Abbauprodukte darstellen (28).

Glutamin-Plasminogen hat eine Halbwertszeit von ungefähr 2,24 Tagen, Lysin-Plasminogen hingegen mit 0,8 Tagen eine wesentlich kürzere (29).
Als Syntheseort für Plasminogen wird die Leber angenommen; es wurde allerdings auch in eosinophilen Knochenmarkzellen nachgewiesen (109).

Bei Aktivierung von Plasminogen durch Aktivatoren (Streptokinase, Urokinase, Gewebeaktivator) entsteht Plasmin. Der Aktivierungsvorgang selbst ist biochemisch durch die Öffnung einer einzelnen Arg 560-Val 561-Bindung des Plasminmoleküls charakterisiert (147). Das entstehende Plasminmolekül ist aus zwei Peptidketten, einer schweren Kette (A-Kette) und einer leichten (B-Kette) aufgebaut (77).

Das Plasminogenmolekül enthält Strukturen, Lysin-Bindungsstellen genannt, welche in Wechselwirkungen treten mit bestimmten Aminosäuren wie Lysin, 6-aminohexanoic Säure und trans-4-aminomethylcylohexan-1-carbyd-Säure (125). Diese Lysin-Bindungsstellen sind wichtig sowohl für die Wechselwirkung zwischen Plasminogen und Fibrin (193) als auch für die Wechselwirkung zwischen Plasmin(ogen) und $Alpha_2$-Antiplasmin (190).

Plasminogen tritt speziell mit Fibrin über seine Lysinbindungsstellen in Wechselwirkung (144). Wenn sich Fibrin intravaskulär bildet, wird ein kleiner Teil des Plasminogens (ca. 4 %) über seine Lysin-Bindungsstellen fixiert. Der im Blut vorhandene oder ausgeschüttete Plasminogen-Aktivator wird fest an das Fibrin adsorbiert und aktiviert das gebundene Plasminogen in situ.

7.3 Alpha-2-Antiplasmin

$Alpha_2$-Antiplasmin ist der bedeutendste Plasmininhibitor des menschlichen Plasmas (135).
Das Glykoprotein Alpha-2-Antiplasmin weist ein Molekular-

gewicht von 70 000 auf, bei einem Kohlenhydratanteil von 13,7 % (192) und einer durchschnittlichen Plasmakonzentration von 6 mg/100 ml (127).
Der Inhibitor ist stabil in Lösungen um pH 6,3, wird aber schnell inaktiviert, falls der pH-Wert unter 6,0 sinkt.
Die Aminosäuren Asparagin und Leucin stehen am Amino- bzw. Carboxylende des Glykoproteins (122,133).
Die Halbwertszeit für Alpha-2-Antiplasmin im Blut beträgt 2,6 Tage; die für Alpha-2-Antiplasmin-Komplexe 0,52 Tage (175).

Wie ich oben schon erwähnt habe ist Alpha-2-Antiplasmin ein äußerst wirksamer, schnell reagierender Plasmin-Inhibitor. Die biochemische Leistung von Alpha-2-Antiplasmin bezieht sich nicht, wie vom Namen her vermutet werden könnte, ausschließlich auf die Hemmung der Plasminaktivität, sondern auf eine ganze Reihe von anderen Proteasen wie: Trypsin, Plasma-Kallikrein, Chymotrypsin, Thrombin, Faktor Xa und Faktor XIa (188).
Die Hemmung all dieser Enzyme, Trypsin ausgenommen, verläuft sehr langsam. Es ist demnach unwahrscheinlich, daß Alpha-2-Antiplasmin eine bedeutende Rolle spielt bei der Kontrolle dieser Aktivitäten (133).

Die schnelle Hemmung von Plasmin durch Alpha-2-Antiplasmin ist von der Existenz unbesetzter Lysin Bindungsstellen an der schweren Plasminkette abhängig.
In der Tat wurde geschätzt, daß die Reaktionsgeschwindigkeit von Alpha-2-Antiplasmin mit Plasmin um das Zehnfache langsamer ist bei Anwesenheit von 1-10 mMol 6-aminohexanoic acid, die der Aminosäure Lysin ähnlich ist (190).
Mit einer Plasminmodifikation, der die Lysinbindungsstelle fehlt ("miniplasmin") reagiert Alpha-2-Antiplasmin ums Sechzigfache langsamer wie mit dem vollständigen Plasminmolekül (189).
Die Lysin-Bindungsstellen des Plasminmoleküls sind auch beteiligt bei seiner Wechselwirkung mit Fibrin (193).
Erwartungsgemäß wurde zwischen Alpha-2-Antiplasmin und Fibrin ein Konkurrieren um die Bindungsstellen am Plasmin-

molekül festgestellt (152). Die Affinität des Plasminmoleküls zu Lysin wächst über seine Aktivierung zu Plasmin. Diese Tatsache erlaubt den Schluß, daß diejenigen Plasminmoleküle, welche aktiv an dem Abbau des Fibrinnetzes beteiligt sind, viel langsamer durch Alpha-2-Antiplasmin gehemmt werden als jene Plasminmoleküle, die frei im Blut sind.

Es wurde errechnet, daß Plasminmoleküle, die an Fibrin gebunden sind eine Halbwertszeit um 10 Sekunden haben (191), wohingegen die Halbwertszeit von frei im Plasma vorkommendem Plasmin weniger als 100 Millisekunden beträgt. Dieser Unterschied ermöglicht dem Enzym seine Funktion (Auflösung von Blutgerinnsel) wahrzunehmen, ohne eine Gefahr für die Plasmaproteine zu sein.
Man ist versucht anzunehmen, daß Alpha-2-Antiplasmin an seiner Oberfläche Rezeptoren entwickelt hat, die es befähigen frei im Plasma vorkommende Plasminmoleküle von solchen die unmittelbar an der Auflösung von Blutgerinnsel beteiligt sind, zu unterscheiden.

Während einer Thrombolysetherapie liegt der Inhibitor vollständig im Komplex mit Plasmin vor konnte AOKI (9) zeigen. Patienten, die an Alpha-2-Antiplasmin-Mangel leiden neigen leicht zu Blutungen.

7.4 Alpha-1-Antitrypsin

Menschliches Alpha-1-Antitrypsin ist ein Glykoprotein mit einem Molekulargewicht um 53 000 (33,141), das aus einer einzigen Polypeptidkette und mehreren Kohlenhydratseitenketten besteht. Die Serumkonzentration von Erwachsenen liegt normalerweise zwischen 200-230 mg/dl, was in der Serumelektrophorese als deutliche Alpha-1-Bande sichtbar ist (3).
Der Inhibitor wird in den Hepatocyten der Leber synthetisiert und ins Plasma abgegeben (55). Alpha-1-Antitrypsin findet sich aber nicht nur im Plasma, sondern auch in

Thrombozyten, Mastzellen, Granulocyten und Lymphocyten; zudem ist es Bestandteil von Liquor, Perilymphe, Tränen, Vaginalsekret bzw. Samenflüssigkeit, Galle und Duodenalsaft.

Die Bezeichnung Alpha-1-Antitrypsin wurde 1962 von SCHULTZE und Mitarbeitern (156) vorgeschlagen, aufgrund seiner hemmenden Wirkung gegenüber dem im Pankreas gebildeten Trypsin (26). Mit der Zeit stellte sich heraus, daß dieses Protein auch zahlreiche andere Proteasen zu hemmen vermag und daß es vielfältige erbliche Varianten aufweist. Dieser genetische Polymorphismus wurde PI-System genannt, wobei PI für Protease-Inhibitor steht (13,57).
Von COX et al. (32) sind inzwischen über 30 erbliche Varianten des PI-Systems beschrieben worden. Für deren Klassifizierung hat sich in den letzten Jahren die Isoelektrofokussierung durchgesetzt (63).

Die physiologische Bedeutung von Alpha-1-Antitrypsin ist noch nicht vollständig aufgeklärt. Sie muß wohl im Zusammenhang mit dem gesamten Proteinase-Inhibitoren-System gesehen werden.
Viele Enzyme, die durch Alpha-1-Antitrypsin und andere Inhibitoren kontrolliert werden sind Bestandteile von "Kaskadenproteinsystemen", zu denen unter anderem Blutgerinnung, Fibrinolyse und Komplementaktivierung gezählt werden können.
Diese biologischen "Abläufe" sind unter physiologischen Bedingungen im Organismus nur lokal erwünscht. Die Proteinase-Inhibitoren spielen bei der erwähnten Lokalisierung anscheinend eine wesentliche Rolle. So kann auch die Serumkonzentration von Alpha-1-Antitrypsin bei jedem "Reiz" (Verletzung, Entzündung, Aufregung, Streß usw.) innerhalb von Minuten erhöht werden (165,197).
Die Bedeutung von Serumkonzentrationserhöhungen als "Akute-Phase-Reaktion" ist schon lange bekannt. Eine klinische Spezifität ergibt sich nicht daraus. Konzentrationserhöhungen finden sich auch am Ende der Gravidität, bei Tumoren (86), nach Operationen, in der Frühphase nach Myokardin-

farkt und allgemein bei nekrotisierenden Prozessen (180).

Die Hemmung der Proteasen durch Alpha-1-Antitrypsin erfolgt durch Protein-Protein-Komplexbildung im molaren Verhältnis 1:1. Unter den Enzymen, die gehemmt werden können, finden sich vornehmlich Serinproteasen (91,166). Die Hemmung von Elastase, Kollagenase und Kathepsin G dürfte physiologisch im Vordergrund stehen (94,138,175). Darüberhinaus inhibiert das Alpha-1-PI-System Chymotrypsin, Plasmin, Thrombin, Akrosin, Kallikrein, Urokinase, Renin sowie die Gerinnungsfaktoren XI und XII (Hagemann-Faktor). Für die meisten dieser Enzyme gibt es andere, wahrscheinlich bedeutendere Inhibitoren als Alpha-1-Antitrypsin (175).

Alpha-1-Antitrypsin gelangte 1963 erstmals in den Brennpunkt des Interesses. Damals wurde ein erblicher Mangel beschrieben, der an der Pathogenese chronisch-obstruktiver Lungenerkrankungen beteiligt zu sein schien und mit niedrigen Serumkonzentrationen zur Diagnose, vor allen Dingen des Lungenemphysems, beitrug (84,106).
Wie es durch Alpha-1-Antitrypsin-Mangel zur Septendestruktion in der Lunge kommt, ist bis heute nicht endgültig geklärt worden.
Interessanter als dieser Zusammenhang sind die Beziehungen zur möglichen pränatalen Entwicklung hepatischer Syndrome, die durch die Einlagerung PAS-positiver (PAS = p-Aminosalicylsäure) Substanzen in die Leberzelle charakterisiert werden.
WEIGAND et al. (184) stellten in neueren Untersuchungen fest, daß nicht Alpha-1-Antitrypsin, sondern wahrscheinlich eine intrazelluläre Vorstufe eingelagert wird, die nicht in die endgültige Serumform überführt werden kann.

Klinische Folgereaktionen treten als Ikterus prolongatus bei Neugeborenen auf. In Einzelfällen kann es zur Entwicklung einer kindlichen Leberzirrhose kommen, die dann keinesfalls die Folge einer Virusinfektion ist (3).

Dem Alpha-1-Antitrypsin-Mangelsyndrom liegt ein autosomal rezessiver Erbgang zugrunde. Mit der fraktionierten Stärkegel-Elektrophorese nach FAGERHOL (58) lassen sich min-

destens sechs Phänotypen voneinander abgrenzen. Zusammenhänge mit der Entwicklung der juvenilen Leberzirrhose ergeben sich ausschließlich bei homozygoten Patienten.

Erniedrigung bei heterozygoten erwachsenen Personen werden zu einem Symptom der Leberzellschädigung und gehen dann auf eingeschränkte Syntheseleistungen der Leberzelle zurück. In dieser Form haben sie keine pathogene Bedeutung mehr.

Substitutionsversuche mit Alpha-1-Antitrypsin bei genetisch bedingtem Mangel sind ohne Erfolgsaussicht. Das liegt zum einen an der kurzen Halbwertszeit von 5-6 Tagen und zum anderen an der schnell erfolgenden Antikörperbildung.

7.5 Alpha-2-Makroglobulin

Alpha-2-Makroglobulin ist ein Glykoprotein mit einem Molekulargewicht um 725 000 und einem Kohlenhydratanteil von 8-11 %. Seine durchschnittliche Plasmakonzentration beträgt 250 mg/100 ml (148).
Der Inhibitor ist zusammengesetzt aus vier identischen Untereinheiten (M=185 000), die paarweise durch Disulfidbrücken verbunden sind (163). Die Untereinheiten für sich betrachtet bestehen aus annähernd 1 450 Aminosäuren (169).
Der Syntheseort von Alpha-2-Makroglobulin ist nicht bekannt. Am wahrscheinlichsten erscheint aber die Bildung durch Leberzellen (89).

Alpha-2-Makroglobulin bildet mit vielen Proteasen (Plasmin, Thrombin, Trypsin, Chymotrypsin, Elastase und Kallikrein) Komplexe verschiedener Stabilität (82). Einzigartig an diesen Komplexen ist, daß niedermolekulare Substrate ihre proteolytische Aktivität teilweise aufrechterhalten (81).
FRENOY et al. (64) erklären die kurze Halbwertszeit von Alpha-2-Makroglobulin/Protease-Komplexen (weniger als 30 Minuten) durch einen Wechsel der Molekülkonfiguration.

Nach BARRET und STARKEY (11) kommen für die Reaktion von Proteinasen mit Alpha-2-Makroglobulin folgende drei Reaktionsmöglichkeiten in Betracht, die unter dem Namen "trap hypothesis" bekannt geworden sind:

(1) eine sterische Fallenreaktion (steric trapping reaction), spezifisch für Proteinasen
(2) eine kovalente Bindung zwischen Proteinasen und anderen Molekülen mit nukleophilen Gruppen.
(3) eine nicht-kovalente, nicht-sterische Reaktion mit einer Zahl anderer Proteine und anderen Molekülen, die keine proteolytische Aktivität aufweisen

Obwohl es klare Vorstellungen gibt über den Reaktionsmechanismus von Alpha-2-Makroglobulin, auf den ich hier nicht näher eingehen will, ist wenig bekannt über die physiologische Aufgabe des Inhibitors, weil er mit einer Vielzahl von Proteasen verschiedener Spezifität reagiert.

Untersuchungen über die Aufgabe von Alpha-2-Makroglobulin bei der Kontrolle der Blutgerinnung (2) und Fibrinolyse (136) ergaben, daß der Inhibitor sehr langsam einen Komplex bildet mit Faktor Xa und Thrombin (46). Ein Vergleich mit Antithrombin III, ebenfalls ein Inhibitor für Faktor Xa und Thrombin, zeigt, daß es sich bei Alpha-2-Makroglobulin um einen sehr viel weniger wirksamen Inhibitor der Blutgerinnung handelt.
Zusammen mit C_1-Inhibitor ist Alpha-2-Makroglobulin vermutlich auch an der Hemmung von Plasma-Kallikrein beteiligt (152).

Die Erfahrungen der letzten Jahre zeigen, daß Alpha-2-Makroglobulin nur eine untergeordnete Rolle bei der Blutgerinnung und Fibrinolyse spielt.
Bei pathologischen Prozessen wie der Ausweitung der intravaskulären Blutgerinnung oder während einer Thrombosetherapie, übernimmt Alpha-2-Makroglobulin als eine Art Hilfsinhibitor die Funktion von Antithrombin III und Alpha-2-Antiplasmin, falls deren Kapazität ausgeschöpft ist (34,

51).

Die sehr schnelle Entfernung von Alpha-2-Makroglobulin/Proteinase-Komplexen durch Zellen des retikuloendothelialen Systems (RES) legt die Vermutung nahe, daß Alpha-2-Makroglobulin die proteolytische Aktivität im Blutkreislauf hauptsächlich kontrolliert, indem es Enzyme bindet. Deren Hemmung ist zum größten Teil zufällig (37). Daraus läßt sich folgern, daß alle Proteinase Inhibitoren des Plasmas Komplexe mit Proteinasen bildeten, um diese, zwecks schneller Beseitigung, an das Alpha-2-Makromolekül abzugeben (138). Der kleine Rest an proteolytischer Aktivität, welcher den durch Alpha-2-Makroglobulin gebundenen Proteasen verbleibt (Plasmin behält 0,1 % seiner Aktivität gegenüber Fibrinogen), ist ohne Bedeutung, hinsichtlich der kurzen Halbwertszeit von Alpha-2-Makroglobulin-Komplexen im Plasma.
Alpha-2-Makroglobulin reagiert nicht nur mit körpereigenen Proteasen, sondern auch mit solchen fremder Organismen (Proteasen verschiedener Bakterien).
KRESS et al. (112) stellten in ihren Untersuchungen fest, daß Proteasen, die in Schlangengift enthalten sind, zum Teil durch Alpha-2-Makroglobulin gehemmt werden, andere Proteinasen derselben Quelle den Inhibitor aber inaktivieren! Daraus läßt sich ableiten, daß Alpha-2-Makroglobulin, ganz im Gegensatz zu spezifischen Inhibitoren des menschlichen Plasmas vielerlei Proteasen hemmt, selbst dann, wenn es sich um Proteasen anderen genetischen Ursprungs handelt (163). In dieser Hinsicht sollte Alpha-2-Makroglobulin vielleicht als Teil des Immunsystems betrachtet werden.

Auch für Alpha-2-Makroglobulin gelten Erhöhungen der Serumkonzentrationen bis zum Zehnfachen der oberen Normgrenze als Ausdruck der "Akuten-Phase-Reaktion". In diesem Zusammenhang dominieren zwei Erkrankungsgruppen:

die Leberparenchymzellschädigung und
entzündliche Nierenrindenerkrankungen.

Erhöhungen von geringerem Ausmaß finden sich auch bei Gra-

vidität, nach Einnahme oraler Kontrazeptiva, bei Diabetes und bei Malignomen.
Erniedrigungen der Serumkonzentrationen für Alpha-2-Makroglobulin sind ohne wesentliche klinische Bedeutung. Sie kommen bei chronischen Entzündungen, vor allem bei gastrointestinalen Erkrankungen (Sprue) vor. Es fehlt auch hier jede Spezifität.
In den Spätstadien der Leberzirrhose und bei Sepsis wurden ebenfalls Erniedrigungen beobachtet (180).

8. PATIENTEN, MATERIAL UND METHODEN

8.1 Patientenauswahl

Die Untersuchungen wurden an der Chirurgischen Klinik der Universität Tübingen durchgeführt. Alle untersuchten Patienten mußten sich endoskopisch-diagnostischen Eingriffen in der urologischen Abteilung unterziehen.

Unter den 31 Patienten waren 7 Frauen und 24 Männer mit einem Durchschnittsalter von 41,7 Jahren, wobei der jüngste Patient 16 Jahre und der Älteste 76 Jahre alt war. Das durchschnittliche Gewicht betrug 73 kg (Streuung zwischen 50 kg und 120 kg).
Patienten mit schweren Stoffwechselerkrankungen (Diabetes mellitus, schweren Leberschäden etc.) schlossen wir in der Anamnese von vornherein aus, um eine größtmögliche Homogenität bezüglich der ausgewählten Patienten zu erzielen.

Nach dieser Vorauswahl besuchten wir die Patienten am Vorabend des geplanten Operationstages, um sie in aller Ausführlichkeit über das geplante Narkoseverfahren, seine Wirkungsweise und Vorteile aufzuklären und über bisherige Erfahrungen zu berichten. Zudem wurde den Patienten der Ablauf des Op-Tages beschrieben, um so vorhandene Ängste abzubauen.
Alle Patienten wurden darauf hingewiesen, daß Midazolam bisher in der BRD ausschließlich für Untersuchungszwecke freigegeben ist, und daß sie sich bezüglich der Anwendung dieses Medikaments frei entscheiden könnten.
Des weiteren wurden die Patienten darüber informiert, daß wir sie am ersten postoperativen Tag über ihre Erfahrungen und Eindrücke während der Narkose befragen wollten.

Die einzelnen Operationen stellten in der Regel nur kurzdauernde Eingriffe dar (im Mittel 21 Minuten) und waren relativ unblutig.

8.2 Narkoseverfahren

Als Prämedikation erhielten alle Patienten Atropin und Rohypnol i.m., je nach Körpergewicht und Alter dosiert. Sie wurde ca. 30 Minuten vor Narkosebeginn durchgeführt.

Während der Venenpunktion und der präoperativen Blutabnahme wurden den Patienten bestimmte Fragen gestellt, auf die wir dann bei der Visite am ersten postoperativen Morgen eingingen. Auf diese Weise konnten wir konkrete Anhaltspunkte für die Beurteilung der Amnesie erlangen.

Zur Narkoseeinleitung wurden ganz langsam Midazolam (0,15 mg/kg Körpergewicht als Richtwert) injiziert und dabei das Verhalten des Patienten beobachtet und untersucht (Lidschluß, Palpebralreflex).
Anschließend wurde Ketamin in einer Dosierung von 1 bis 1,5 mg/kg KG verabreicht unter Aufrechterhaltung der Spontanatmung.
Zur Aufrechterhaltung der Narkose mußte Ketanest und Midazolam in den meisten Fällen nach-injiziert werden.
Intraoperativ benützten wir ausschließlich die Infusionlösung Elomel B salvia als Elektrolyt- und Flüssigkeitsersatz zur homöostatischen Bilanzierung.

Nach Narkoseausleitung wurde der Patient angesprochen. Hierbei wurden ihm wiederum gezielte Fragen gestellt und er mußte einfache Bewegungen wie Kopfheben, Händedrücken etc. ausführen. Diese Übungen dienten der Feststellung des Wachheitszustandes des Patienten und zur späteren Beurteilung der Amnesie.
Während der gesamten Narkosedauer bis zum postoperativen Erwachen wurde der Patient genau beobachtet und überwacht. Auffälligkeiten wurden auf einem Erhebungsbogen vermerkt, der folgende Aufzeichnungen enthielt:

Persönliche Daten	Name, Geburtsdatum, Alter, Geschlecht, Körpergewicht
Narkose	Dosis und Zeitpunkt der Medikamentenverabreichung
Auffälligkeiten	bezogen auf den gesamten Beobach-

	tungszeitraum
Untersuchungen	bezüglich Amnesie (s.o.), Ansprechbarkeit, Wachheit und Reaktionsfähigkeit nach der Narkoseausleitung

8.3 Postoperative Befragung

Am ersten Morgen des postoperativen Tages suchten wir die Patienten, bei welchen eine Midazolam/Ketamin-Narkose durchgeführt worden war in ihren Zimmern auf.
Durch unsere Befragung versuchten wir zwischen retrograder und anterograder Amnesie zu unterscheiden. Zudem stellten wir den Patienten Fragen bezüglich eventuell aufgetretener motorischer und sensorischer Störungen, sowie somatischer Beschwerden.
Unserer Befragung legten wir folgende Parameter zugrunde:

- Halluzinationen, Illusionen
- Euphorie, Dysphorie
- Orientierungsstörungen (zeitl., örtliche)
- Angst
- Motorische Unruhe
- Ataxie
- Sehstörungen (Doppelbilder, verschwommenes Sehen)
- Schallwahrnehmungsstörungen
- Sprachstörungen
- Übelkeit, Erbrechen
- Gefühlsstörungen
- Kopfschmerzen
- Müdigkeit

Zum Schluß baten wir die Patienten um eine Beschreibung ihres momentanen Befindens und um eine Gesamtbeurteilung von Narkose und Aufwachphase. Einige Patienten konnten auch einen Vergleich mit früher angewandten Narkosen anstellen.

8.4 Untersuchungsmaterial und Abnahme der Blutproben

Um uns die Venenpunktion zu erleichtern und sie dem Patienten möglichst angenehm zu machen verwendeten wir nachfolgende Hilfsmittel, welche die Venen so stark wie möglich hervortreten ließen:

1. eine Staubinde
2. Massage des Unterarms in proximaler Richtung und zartes Beklopfen der Gewebe
3. Ballen der Faust und gleichzeitiges Herunterhalten des Armes.

Alle Punktionen erfolgten an den oberflächlichen Venen der Hand oder des Unterarms, wobei wir darauf achteten, die Kanüle möglichst gelenkfern zu legen.
Nach guter Desinfektion der Punktionsstelle mittels eines Antiseptikums (Kodan^{R}) wurde die Haut über der Vene gespannt und die Kanülenspitze durch die Haut in die Vene eingeführt. Lag die Nadelspitze im Venenlumen so wurde selbige etwas zurückgezogen und nur die stumpfe Kunststoffkanüle noch etwas weiter in die Vene vorgeschoben. Nachdem der Dreiwegehahn angebracht worden war und die Infusionslösung lief wurde die Kanüle lege artis befestigt.

Bei unseren Patienten wurden die Blutproben, bezogen auf die Narkose, zu entsprechenden Zeiten und stets unter Anwendung derselben Methodik abgenommen.
Die erste Abnahme stellte den Leerwert dar. Sie wurde unmittelbar vor Narkosebeginn im Operationssaal durchgeführt.
Die zweite erfolgte fünf Minuten nach der intravenösen Applikation des Midazolams. Die dritte und vierte Abnahme erfolgte schließlich nach 30 und 60 Minuten.

Die Bestimmung der Gerinnungsparameter und des Hämatokrits erforderte eine Blutabnahme von 10 ml je Probe. Zur Abnahme dienten Citratspritzen (Monovette von Sarstedt), die ein Einsetzen der Gerinnung verhinderten. 9 ml frisch entnommenes Blut wurde in den Spritzen mit 1 ml Natriumci-

trat vermischt und nach der Hämatokritbestimmung bei 3 000g 20 Minuten lang zentrifugiert. Der Plasmaüberstand wurde abpipettiert und sogleich begannen wir mit der Bestimmung der ausgewählten Parameter.

Für die Bestimmung der Gerinnungsproteine wurde ein Photometer vom Typ PL 4 der Firma Carl Zeiss verwendet.

8.5 Labormethoden

8.5.1 Präkallikrein (20,99)

1. Faktor XII $\xrightarrow{\text{Kontaktaktivierung}}$ Faktor XIIa

2. Präkallikrein $\xrightarrow{\text{F XIIa + HMW-Kininogen}}$ Kallikrein

3. H-D-Pro-Phe-Arg-pNA + H_2O $\xrightarrow{\text{Kallikrein}}$ H-D-Pro-Phe-Arg-OH + pNA

Abb.13: Testprinzip der Praekallikreinbestimmung mittels chromogenem Substrat

Testprinzip:
Durch einen Kontaktaktivator wird der Faktor XII aktiviert. Kallikrein wird daraufhin durch Faktor XIIa und high molekular weight (HMW) Kininogen aus Präkallikrein freigesetzt. Um eine ausreichend hohe Dosis aktiviertes Präkallikrein zu erhalten, müssen FXII und HMW Kininogen im Überschuß vorhanden sein (66,72).
Die Verwendung von Citratplasma in einer verdünnten Lösung und eine kurze Aktivierungszeit stellen sicher, daß das Verfahren nur leicht beeinflußt wird durch Kallikrein-Inhibitoren und weniger noch durch Plasmin oder F Xa - Bildung. F XIa hat keine Wirkung auf das Verfahren.
Das so gebildete Kallikrein katalysiert die Abspaltung von p-Nitroanilin (pNA) von dem chromogenem Substrat (H-D-Pro-Phe-Arg-pNA). Die in einer bestimmten Zeit freigesetzte Menge Farbstoff wird, nach Abstoppen der Reaktion

mit Essigsäure, im Photometer bei 405 nm gemessen.
Die Präkallikrein-Konzentration wird bestimmt im Vergleich mit Normal-Plasma von gesunden Spendern.

Reagenzien:

1. Substrat S-2302
25 mg dieser Substanz aus dem Test-Kit werden in 20 ml destilliertem Wasser gelöst. Die Lösung ist steril bei 2°C-8°C ca. zwei Monate haltbar.

2. Plasma Präkallikrein Aktivator
Der Aktivator wird mit 5 ml destilliertem Wasser hergestellt. In diesem Zustand ist er bei 2-8°C für 24 Stunden haltbar.

3. Puffer-Lösung
6,1 g Tris und 0,7 g NaCl werden in 800 ml destilliertem Wasser gelöst und mit 1 mol/l HCL bei 25° C auf pH 7,8 eingestellt. Die Lösung wird mit destilliertem Wasser auf 1 000 ml aufgefüllt. Sie ist bei 2°C bis 8°C aufbewahrt mindestens sechs Monate haltbar.

4. Normal-Plasma

5. 50 %ige Essigsäure

Eichkurve:
Das Normalplasma hat eine Präkallikreinkonzentration von 100 % und wird entsprechend folgender Tabelle gelöst:

Präkallikrein (%)	Normalplasma (µl)	Puffer (µl)
25	100	300
50	200	200
75	300	100
100	400	-

Tab.2

Testdurchführung:
50 µl Testplasma (Patientenplasma bzw. Normalplasma) werden in 3 000 µl Puffer gelöst. Nun wird 200 µl Plasma Präkallikrein Aktivator, welcher zuvor 3-4 Minuten bei 37°C

inkubiert wurde, dazugegeben und sofort gemischt. Nach genau 120 Sekunden Inkubation bei 37°C wird S-2302 (37°C) hinzugegeben, gemischt und die Reaktion genau 120 Sekunden später durch die Zugabe von 50%iger Essigsäure gestoppt.

Plasma-Blanks werden hergestellt indem man die Reagenzien in umgekehrter Reihenfolge ohne Inkubationszeit zusammen gibt. Nun wird die Extinktion der Probe gegen den Blank bei 405 nm mit dem Photometer gemessen.
Die Farbe bleibt ca. 4 Stunden stabil.
Die Auswertung erfolgt gegen die Eichkurve.

8.5.2 Kallikrein (1,97)

$$\text{H-D-Pro-Phe-Arg-pNA} + H_2O \xrightarrow[\text{H-D-Pro-Phe-Arg-OH + pNA}]{\text{kallikreinähnliche Aktivität}}$$

Abb. 14: Testprinzip der Kallikreinbestimmung mittels chromogenem Substrat

Testprinzip:
Durch eine dem Plasma Kallikrein ähnliche Aktivität wird die Abspaltung des p-Nitroanilin (pNA) vom Substrat H-D-Pro-Phe-Arg-pNA katalysiert. Die Farbentwicklung wird photometrisch bei 405 nm gemessen. Die Extinktionsänderung wird durch Zugabe von Essigsäure unterbrochen ("Endpunkt"-Methode), die Extinktion kann sogleich abgelesen werden.

Reagenzien:

1. Substrat S-2302
25 mg Substrat wird in 20 ml destilliertem Wasser gelöst. Die Substratkonzentration beträgt dann 2 mmol/l und ist bei 2-8°C 6 Monate haltbar.

2. Puffer-Lösung
6,1 g Tris und 6,6 g NaCl werden in 800 ml destilliertem Wasser gelöst und mit 1 mol/l HCl bei 25°C auf pH 7,8 eingestellt. Die Lösung wird mit destilliertem Wasser auf 1 000 ml aufgefüllt. Sie ist bei 2-8°C aufbewahrt mindes-

tens sechs Monate haltbar.

3. Normal-Plasma

4. 50%ige Essigsäure

Probenbereitung:
100 µl Testplasma (Normalplasma bzw. Patientenplasma) werden mit 1 000 µl Pufferlösung verdünnt.

Testdurchführung:
200 µl von der obigen Probelösung werden für 3-4 Minuten bei 37°C erwärmt und mit 200 µl des Substrates S-2302 (37°C) gut vermischt. Nach einer Inkubationszeit von genau 10 Minuten bei 37°C wird die Reaktion mit 50%iger Essigsäure abgebrochen.
Plasma-Blanks werden hergestellt, indem man die Reagenzien in umgekehrter Reihenfolge ohne Inkubationszeit zusammengibt und vermischt.
Nun wird die Extinktion der Probe gegen den Blank bei 405 nm mit dem Photometer gemessen. Die Farbe bleibt ca. 4 Stunden stabil.
Die Berechnung der Kallikrein-Konzentration erfolgt nach der Formel:

$$U/l = E \times 344$$

8.5.3 Coatest Antiplasmin (40,67)

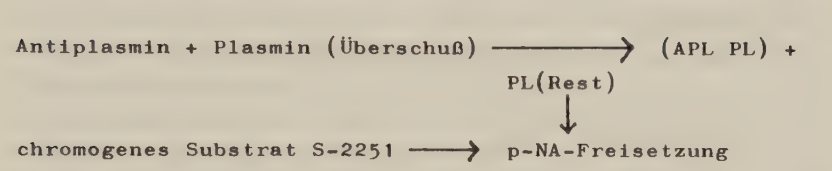


Abb.15: Testprinzip der Antiplasminbestimmung mittels chromogenem Substrat

Testprinzip:
Gibt man zu verdünntem Plasma, welches zuvor auf 37°C erwärmt wurde im Überschuß Plasmin, so wird innerhalb von 20 Sekunden einer der Antiplasminkonzentration proportionale Plasminmenge inhibiert.
Das nicht inhibierte Plasmin spaltet vom chromogenen Substrat S-2251 p-Nitroanilin (pNA) ab. Die Farbentwicklung wird durch Zugabe von Essigsäure unterbrochen ("Endpunkt"-Methode); die Extinktion wird photometrisch bei 405 nm gemessen.
Die unbekannte Antiplasmin-Konzentration wird anhand der Standardkurve ermittelt, welche man aus bekannten Normal-Plasma-Konzentrationen erhält.

Reagenzien:
1. Substrat S-2251
19 mg lyophilisiertes chromogenes Substrat wird mit 10 ml Aqua dest. gelöst. Die Substratkonzentration beträgt dann 3,5 mmol/l und ist bei 2-8°C 6 Monate haltbar.

2. Plasmin-Solvent
10 ml gebrauchsfertiges Lösungsmittel für Plasmin ist eine sterile Lösung von Glycerin + HCl 2mmol, gemischt im Verhältnis 1 : 1. Plasmin Solvent ist bis zum aufgedruckten Ablaufdatum haltbar.

3. Plasmin
22 nkat (3CU) lyophilisiertes humanes Plasmin werden mit 10 ml Plasmin-Solvent aufgelöst; man erhält eine Lösung mit der Plasminkonzentration von 2 nkat S-2251/ml (0,3CU

pro ml), welche bei 2-8°C einen Monat haltbar ist.

4. Pufferlösung
75 ml steriler Tris-Puffer 0,05 mol/l, auf pH 7,4 eingestellt ist bis zum aufgedruckten Ablaufdatum haltbar.

5. Humanes Normal-Plasma
Das lyophilisierte Plasma wird mit 1,0 ml Aqua dest. aufgelöst. Bei 2-8°C ist es eine Woche haltbar.

6. 50%ige Essigsäure

Erstellung der Eichkurve:
500 ml humanes Normalplasma wird mit 1 900 µl Puffer verdünnt. Die Verdünnungsreihe wird der folgenden Tabelle entsprechend angesetzt:

Standard Nr.	Puffer (µl)	verdünntes Normal-Pl(µl)	Antiplasmin-Konz. (% v. Normal-Pl.)
S-1	2500	0	0
S-2	2400	100	25
S-3	2300	200	50
S-4	2200	300	75
S-5	2100	400	100
S-6	2000	500	125

Tab.3

Probenvorverdünnung:
100 µl Testplasma (Normalplasma bzw. Patientenplasma) mit 2 900 µl Pufferlösung bei Raumtemperatur gut mischen.

Testdurchführung:
600 µl vorverdünnte Probe wird 3-6 Minuten im Wasserbad auf 37°C erwärmt. 200 µl Plasmin (Raumtemperatur) werden hinzugegeben, gemischt und genau 20 Sekunden bei 37°C inkubiert. Danach werden 200 µl S-2251 (37°C) hinzupipettiert und sofort gemischt. Nach einer Inkubationszeit von genau 120 Sekunden bei 37°C wird die Reaktion mit 100 µl 50%iger Essigsäure gestoppt ("Endpunkt-Methode"). Plasma-Blanks werden hergestellt, indem man 400 µl destilliertes Wasser, 100 µl 50%ige Essigsäure und 600 µl Standardplasma

zusammengibt und gut vermischt.
Nun wird die Extinktion der Probe gegen den Blank bei 405 nm photometrisch bestimmt. Die Farbe bleibt ca. vier Stunden stabil.
Die Antiplasminkonzentration in % vom Normal-Plasma kann nun an der Eichkurve abgelesen werden.

5.5.4 Plasminogen (68,98)

1. Plasminogen + Streptokinase $\longrightarrow$ Plasminogen-Streptokinase

2. H-D-Val-Leu-Lys-pNA + H_2O $\xrightarrow{\text{PLG-SK}}$ H-D-Val-Leu-Lys-OH + pNA

Abb.16: Testprinzip der Plasminogenbestimmung mittels chromogener Substrate

Testprinzip:
Durch Reaktion mit einem Überschuß an Streptokinase (SK) wird aus Plasminogen (PLG) ein Komplex gebildet, der enzymatische Aktivität besitzt. Dieser Komplex (PLG-SK) ist in der Lage, die Abspaltung von p-Nitroanilin vom Substrat H-D-Val-Leu-Lys-pNA zu katalysieren.
Da SK im Überschuß vorhanden ist, liegt die Plasminogenmenge vollständig aktiviert vor. Aus der freigesetzten Menge pNA pro Zeiteinheit kann auf die vorliegende Menge Plasminogen geschlossen werden.
Die Farbentwicklung wird durch Zugabe von Essigsäure unterbrochen (Endpunkt-Methode); die Extinktion wird photometrisch bei 405 nm gemessen. Anhand einer Eichkurve wird die gesuchte Plasminogenkonzentration abgelesen.

Reagenzien:
1. Substrat S-2251
25 mg Substrat werden in 15 ml destilliertem Wasser gelöst. Die Substratkonzentration beträgt dann 3mmol/l; das Substrat S-2251 ist bei 2-8°C sechs Monate haltbar.
2. Aktivator
Streptokinase wird auf eine Konzentration von 10 000 IU

pro ml mit Aqua dest. verdünnt.

3. Pufferlösung
6,1 g Tris und 0,7 g NaCl werden in 800 ml destilliertem Wasser gelöst und mit 1 mol/l HCl bei 25°C auf pH 7,4 eingestellt. Die Lösung wird mit destilliertem Wasser auf 1 000 ml aufgefüllt. Bei 2-8°C ist sie mindestens 6 Monate haltbar.

4. Substrat-Puffer-Lösung
Substratlösung und Puffer werden im Verhältnis 2 : 5 gemischt. Bei Raumtemperatur ist die Lösung 3 Tage haltbar.

5. Normalplasma

6. 50%ige Essigsäure

Erstellung der Standardkurve
Normalplasma hat eine Plasminogenkonzentration von 100%. Die Verdünnungen werden gemäß Tabelle 4 hergestellt. Es resultiert eine Eichkurve zwischen 25% und 100% der Norm.

Plasminogen (%)	Plasma-Pool (µl)	Puffer (µl)
25	25	75
50	50	50
75	75	25
100	100	-

Tab.4

Probenvorverdünnung:
50 µl des Testplasmas bzw. des Standardplasmas werden mit 2 000 µl Pufferlösung verdünnt.

Testdurchführung:
200 µl Probenvorverdünnung werden bei 37°C im Wasserbad 2-6 Minuten lang erwärmt. Sodann werden 100 µl Streptokinaselösung zugesetzt und weitere 10 Minuten im Wasserbad belassen.
Nachdem 700 µl der Substrat-Puffer-Lösung (37°C) hinzupi-

pettiert sind, wird sofort gemischt und 180 Sekunden bei 37°C inkubiert. Danach wird die Reaktion durch Zugabe von 100 µl einer 50%igen Essigsäure gestoppt.
Plasma-Blanks werden hergestellt, indem man 800 µl destilliertes Wasser, 100 µl Essigsäure mit 200 µl Probenvorverdünnung mischt.
Die Extinktion wird bei 405 nm im Photometer gegen den Plasma-Blank gemessen. Die Auswertung erfolgt mittels der aufgenommenen Standardkurve.

8.5.5 Alpha-2-Makroglobulin (19,73)

α_2M + Trypsin (Überschuß) ⟶ α_2M-T + Trypsin (Rest)

Trypsin (Rest) + Aprotinin ⟶ Aprotinin-Trypsin-Komplex

Z-Val-Gly-Arg-pNA $\xrightarrow{\alpha_2M\text{-}T}$ Z-Val-Gly-Arg-OH + pNA

Abb.17: Testprinzip der Alpha-2-Makroglobulinbestimmung mittels chromogener Substrate

Testprinzip:
Durch Reaktion mit einem Überschuß an Trypsin wird aus Alpha-2-Makroglobulin ein Komplex gebildet, der enzymatische Aktivität besitzt. Dieser Komplex ist in der Lage, die Abspaltung von p-Nitroanilin (pNA) vom Substrat Chromozym TRY (Z-Val-Gly-Arg-pNA) zu katalysieren. Da Trypsin im Überschuß vorhanden ist, liegt die Alpha-2-Makroglobulinmenge vollständig aktiviert vor.
Aus der freigesetzten Menge pNA wird photometrisch bei einer Wellenlänge von 405 nm die Extinktion zu vier verschiedenen Zeitpunkten jeweils im Abstand von 1 Minute bestimmt. Die α_2M-Konzentration errechnet sich, indem man die durchschnittliche Extinktionsdifferenz pro Minute mit dem Faktor 101,5 multipliziert.

Reagenzien:

1. Substrat Chromozym TRY

Die Konzentration der gebrauchsfertigen Lösungen beträgt 5 mmol/l. Chromozym TRY ist bei 2-8°C drei Tage haltbar.

2. Trypsin
Trypsin wird in einer Konzentration = 10 U/ml hergestellt. Die gebrauchsfertige Lösung ist bei 2-8°C vier Wochen haltbar.

3. Aprotinin
Aprotinin wird in einer Konzentration = 25 IU/ml hergestellt. Als gebrauchsfertige Lösung ist Aprotinin bei 2-8°C vier Wochen haltbar.

4. Pufferlösung
Die Pufferlösung, bestehend aus Tris/HCl in einer Konzentration von 100 mmol/l, ist auf pH 8,0 eingestellt. Bei 2-8°C ist die gebrauchsfertige Lösung bis zum aufgedruckten Verfallsdatum haltbar.

5. Preci Chrom I/II
Perci Chrom I/II dient der Qualitätskontrolle

6. Reaktionsgemisch
Das Reaktionsgemisch, bestehend aus Puffer und Trypsin wird entsprechend nachstehender Tabelle angesetzt:

Anzahl der Bestimmungen	Puffer (ml)	Trypsin (ml)
5	10	0,25
10	20	0,50
15	30	0,75
20	40	1,00

Tab. 5

Probenvorverdünnung:
Ein Teil Citratplasma bzw. Preci Chrom werden mit 20 Teilen NaCl (0,9%ig) verdünnt.

Testdurchführung:
50 µl verdünnte Probe werden mit 2 000 µl Reaktionsgemisch verdünnt. Nach einer Inkubationszeit von genau einer Minu-

te bei 25°C werden 100 µl Aprotinin hinzupipettiert, sofort gemischt und 2 Minuten bei 25°C inkubiert. Danach werden 200 µl Chromozym TRY zugegeben und die Lösung gut gemischt. Schließlich wird, nach einer Inkubationszeit von 1 Minute die Extinktion (Messung gegen Luft) abgelesen und eine Stoppuhr gestartet. Nach 1,2 und 3 Minuten wird die Ablesung wiederholt.
Berechnung der α_2M-Konzentration nach folgender Formel:

$$\frac{IU}{ml}(25^{\circ}C) = 101.5 \times \frac{\Delta E}{Min}$$

$\frac{\Delta E}{Min}$ ist die durchschnittliche Extinktionsdifferenz der Proben pro Minute
IU = Inhibitor Units

8.5.6 Alpha-1-Antitrypsin (18,88)

α_1AT + Trypsin(Überschuß) ⟶ Trypsin (Rest) + α_1AT-Trypsin-Komplex

BAPA —Trypsin→ Benzoylarginin + pNA

Abb. 18: Testprinzip der α_1-Antitrypsinbestimmung mittels chromogener Substrate

Testprinzip:
Durch Reaktion mit einem Überschuß an Trypsin wird aus Alpha-1-Antitrypsin ein Komplex gebildet. Trypsin (Rest), welches nicht im Komplex gebunden vorliegt, ist in der Lage, vom Substrat BAPA (Benzoyl-D, L-arginin-p-nitroanilid) p-Nitroanilin (pNA) abzuspalten. Aus der freigesetzten Menge pNA wird photometrisch bei einer Wellenlänge von 405 nm die Extinktion zu vier verschiedenen Zeitpunkten, jeweils im Abstand von 30 Sekunden, bestimmt. Indem man die Enzymaktivität des nicht gehemmten Trypsinrestes bestimmt, kann man auf die vorhandene Menge Alpha-1-Antitrypsin zurückschließen.

Reagenzien:

1. Substrat BAPA

Das dem Test-Kit entnommene Substrat Benzoyl-D, L-arginin-p-nitroanilid wird mit 5 ml bidestilliertem Wasser verdünnt. Die gebrauchsfertige Lösung in einer Konzentration von 20 mmol/l ist bei 15-25°C bis zum aufgedruckten Verfalldatum haltbar.

2. Trypsin

Das dem Test-Kit entnommene lyophilisierte Trypsin wird mit 2,5 ml bidest. Wasser gelöst. Man erhält eine Trypsinlösung mit einer Konzentration = 0,9 U/ml. Die gebrauchsfertige Lösung ist bei 2-8°C zwei Wochen haltbar.

3. Pufferlösung

Der dem Test-Kit entnommene Puffer ist unverdünnt verwendbar und bei 2-8°C bis zum aufgedruckten Verfalldatum haltbar. Die Pufferlösung, bestehend aus Tris/HCl in einer Konzentration von 100 mmol/l und NaCl in einer Konzentration von 150 mmol/l, ist auf pH 8,0 eingestellt.

4. Preci Chrom I/II

Zur Qualitätskontrolle lassen wir Preci Chrom I/II beim Alpha-1-Antitrypsin-Test mitlaufen.

5. Reaktionsgemisch

Das Reaktionsgemisch wird entsprechend nachstehender Tabelle angesetzt:

Anzahl d. Bestimmungen	Puffer (ml)	Trypsin (ml)
10	20	1
20	40	2
30	60	3
40	80	4
50	100	5

Tab. 6

Probenvorverdünnung:
Für die Bestimmung werden ein Teil Citratplasma bzw. Preci Chrom mit 10 Teilen Natriumchloridlösung (0,9%ig) verdünnt.

Testdurchführung:
100 µl verdünnte Probe (bzw. 0,9%ige NaCl-Lösung bei Trypsin-Leerwertbestimmung) werden mit 2 000 µl Reagenzgemisch (Puffer + Trypsin) verdünnt und 5 Minuten bei 25°C inkubiert. Anschließend pipettiert man 200 µl Substrat in die Küvette, mischt sofort und liest nach 60 Sekunden die Extinktion (Messung gegen Luft) ab. Gleichzeitig startet man die Stoppuhr, um nach genau 30, 60 und 90 Sekunden die Ablesung wiederholen zu können.
Zu jeder Meßreihe ist ein Trypsinleerwert (TL) erforderlich.
Berechnung der Alpha-1-Antitrypsin-Konzentration:
Aus den Extinktionsdifferenzen pro 30 Sekunden ($\Delta E/30$ sec) bilden wir den Mittelwert und setzten diesen in folgende Berechnung ein

$$\Delta E_{TL}/30 \text{ sec} - \Delta E_{Probe}/30 \text{ sec} = \Delta E_{\alpha_1 AT}/30 \text{ sec}$$

Die Alpha-1-Antitrypsin-Konzentration in IU/ml (25°C) ergibt sich schließlich aus dem Produkt zwischen $\Delta E_{\alpha_1 AT}/30$ sec und dem Faktor 52,1.

9. ERGEBNISSE

9.1 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte in Zusammenarbeit mit der Abteilung für medizinische Dokumentation und Datenverarbeitung der Universität Tübingen.
Zur Anwendung kam der Fischer'sche T-Test für abhängige Stichproben. Die durchgeführten Analysen beinhalten folgende Berechnungen:

a) Mittelwerte und Standardabweichungen sich entsprechender Proben der 31 Patienten
b) Differenzen zwischen den praeoperativen Ausgangswerten und den zu späteren Zeitpunkten abgenommenen Werten (Multivariater Profilvergleich).
c) Veränderungen der Parameter zwischen den einzelnen Abnahmezeitpunkten (Equal-Response-Test).
d) Signifikanz und Irrtumswahrscheinlichkeit der Punkte b und c.
e) Signifikanz und prozentuale Irrtumswahrscheinlichkeit, bezogen auf den Gesamtverlauf von präoperativ nach postoperativ (Equal-Response-Test).

Ergibt sich dabei eine Signifikanz, so kann daraus geschlossen werden, daß mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von weniger als 5% ($p < 0,05$) ein Unterschied der Varianzen vorliegt. Ist $p < 0,01$ (Irrtumswahrscheinlichkeit < 1%), so ist das Ergebnis hochsignifikant.

9.2 Verhalten der Fibrinolyseparameter

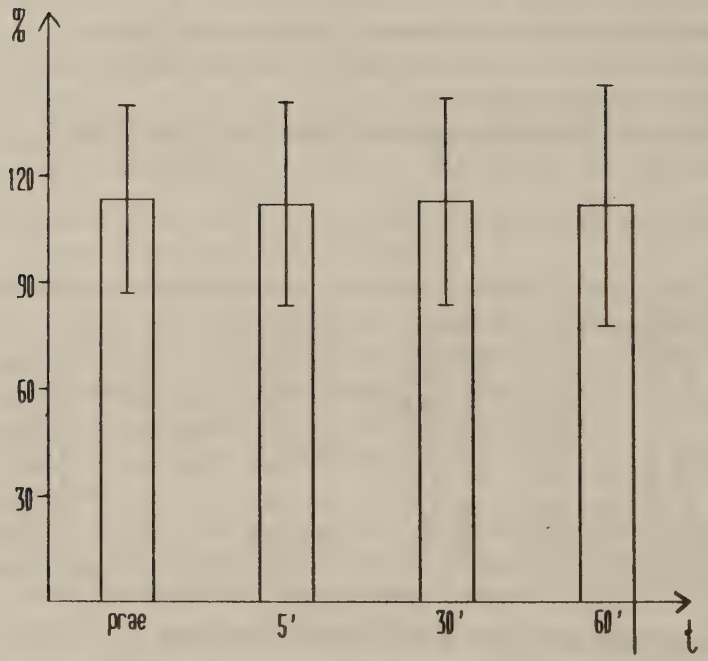
9.2.1 Präkallikrein

Die Konzentrationen des Gerinnungsparameters Präkallikrein bleiben im Verlauf der Narkose, unter geringfügigen Schwankungen der Werte annähernd konstant. Signifikanzen sind nicht feststellbar!
Auffällig ist ein geringes Ansteigen der Standardabweichungen von der ersten bis zur letzten Abnahme.

T1	T2	$\bar{x}$ 1	s 1	$\bar{x}$ 2	s 2	p
1	2	113.035	26.451	111.636	28.637	0.3296
1	3	113.035	26.451	112.313	28.970	0.6204
1	4	113.035	26.451	110.969	33.701	0.4280
2	3	111.636	28.637	112.313	28.970	0.6125
2	4	111.636	28.637	110.969	33.701	0.7710
3	4	112.313	28.970	110.969	33.701	0.5845

Tab. 7: Ergebnisse der Präkallikrein-Messung

Praekallikrein



WERTE: (n=31)

t	prae	5'	30'	60'
$\bar{x}$	113.04	111.64	112.31	110.97
s	26.45	28.64	28.97	33.70

Abb. 19: Präkallikrein-Spiegel in den Plasmen von 31 Patienten, während den ersten 60 Minuten der Midazolam/Ketamin-Anaesthesie

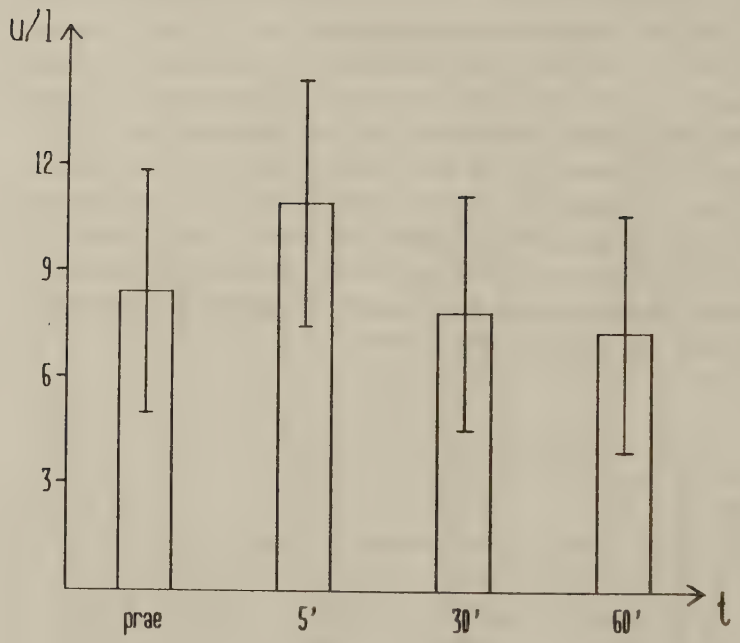
9.2.2 Kallikrein

Der Kallikreinspiegel im Blut zeigt fast über den gesamten Verlauf der Untersuchung eine signifikante Konzentrationsänderung. Zunächst steigt die Kallikrein-Konzentration von der 1. zur 2. Abnahme hochsignifikant an ($p = 0$). Von der 2. bis zur 3. Abnahme sinkt der Kallikreinspiegel hochsignifikant ($p = 0$) unter den prae-Wert (Ausgangswert), wobei der Konzentrationsunterschied hier am größten ist.
Die aus dem Schaubild und der Tabelle ersichtliche kontinuierliche Abnahme des Kallikreinspiegels von der vorletzten zur letzten Blutabnahme ist nicht signifikant.
Obwohl die interindividuellen Konzentrationsunterschiede groß sind, erhalten wir eine verhältnismäßig geringe Schwankung der Standardabweichung.

T1	T2	$\bar{x}$ 1	s 1	$\bar{x}$ 2	s 2	p
1	2	8.416	3.408	10.905	3.454	0.0000
1	3	8.416	3.408	7.812	3.287	0.2176
1	4	8.416	3.408	7.260	3.307	0.0255
2	3	10.905	3.454	7.812	3.287	0.0000
2	4	10.905	3.454	7.260	3.307	0.0000
3	4	7.812	3.287	7.260	3.307	0.1413

Tab.8: Ergebnisse der Kallikrein-Messung

Kallikrein



WERTE: (n=31)

t	prae	5'	30'	60'
$\bar{x}$	8.42	10.91	7.81	7.26
s	3.41	3.45	3.29	3.31

Abb. 20: Kallikrein-Spiegel in den Plasmen von 31 Patienten, während den ersten 60 Minuten der Midazolam/Ketamin-Anaesthesie

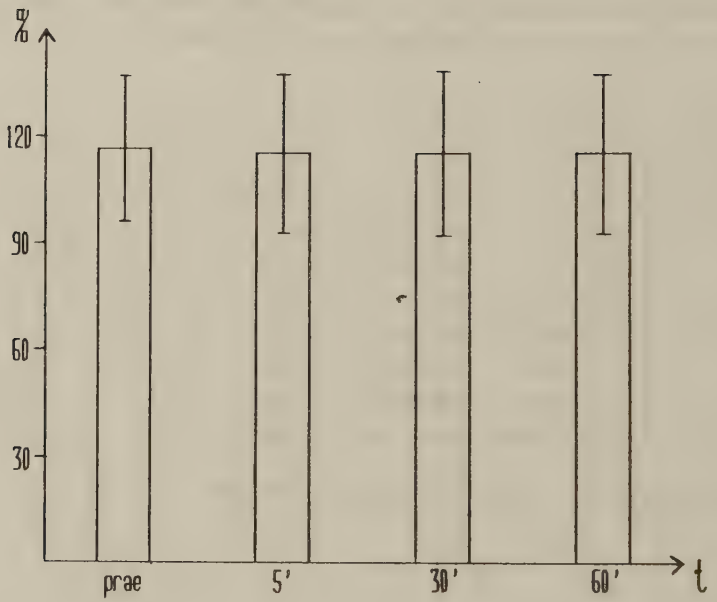
9.2.3 Plasminogen

Plasminogen zeigt über den Gesamtverlauf keine signifikante Konzentrationsänderung.
Aufgrund der geringen Konzentrationsschwankungen liegen auch die Standardabweichungen dicht beieinander.

T1	T2	$\bar{x}$ 1	s 1	$\bar{x}$ 2	s 2	p
1	2	116.352	20.541	115.019	22.239	0.3733
1	3	116.352	20.541	114.841	23.129	0.3346
1	4	116.352	20.541	114.859	22.090	0.3091
2	3	115.019	22.239	114.841	23.129	0.8523
2	4	115.019	22.239	114.859	22.090	0.8806
3	4	114.841	23.129	114.859	22.090	0.9863

Tab.9: Ergebnisse der Plasminogen-Messung

Plasminogen



WERTE: (n=31)

t	prae	5'	30'	60'
$\bar{x}$	116.35	115.02	114.84	114.86
s	20.54	22.24	23.13	22.09

Abb.21: Plasminogen-Spiegel in den Plasmen von 31 Patienten, während den ersten 60 Minuten der Midazolam/Ketamin-Anaesthesie

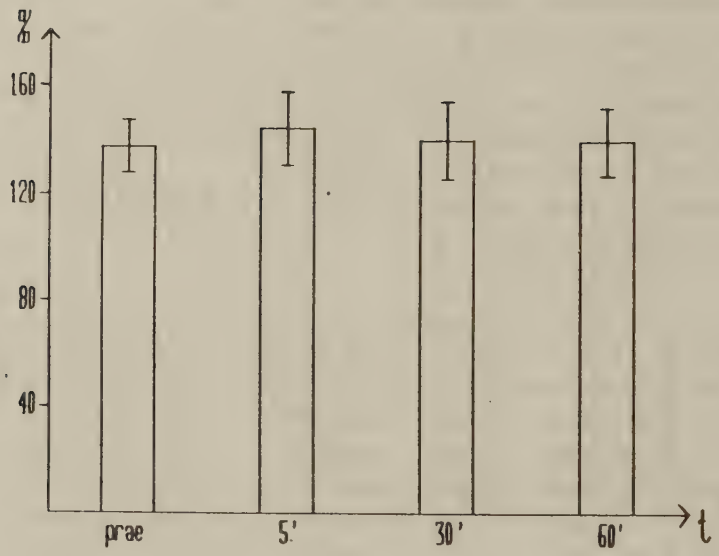
9.2.4 Antiplasmin

Antiplasmin zeigt zunächst eine hochsignifikante Konzentrationszunahme, für welche eine Irrtumswahrscheinlichkeit von weniger als 0.1% ($p < 0.0018$) errechnet wurde.
Überaus deutlich ist auch die hochsignifikante Abnahme des Antiplasminspiegels zwischen der zweiten und dritten Blutabnahme. Diese wird durch eine Irrtumswahrscheinlichkeit von weniger als 2,9% ($p < 0,0296$) untermauert.
Aus dem Schaubild und der Tabelle läßt sich entnehmen, daß die Antiplasminkonzentration von der dritten bis zur letzten Abnahme nur unwesentlich sinkt.
Sehr auffällig sind die außerordentlich niedrigen Werte der Standardabweichung.

T1	T2	$\bar{x}$ 1	s 1	$\bar{x}$ 2	s 2	p
1	2	137.629	9.703	144.306	13.771	0.0018
1	3	137.629	9.703	139.803	14.533	0.3344
1	4	137.629	9.703	139.145	12.335	0.3796
2	3	144.306	13.771	139.803	14.533	0.0296
2	4	144.306	13.771	139.145	12.335	0.0105
3	4	139.803	14.533	139.145	12.335	0.7732

Tab.10: Ergebnisse der Antiplasmin-Messung

Antiplasmin



WERTE: (n=31)

t	prae	5'	30'	60'
$\bar{x}$	137.63	144.31	139.80	139.15
s	9.70	13.77	14.53	12.34

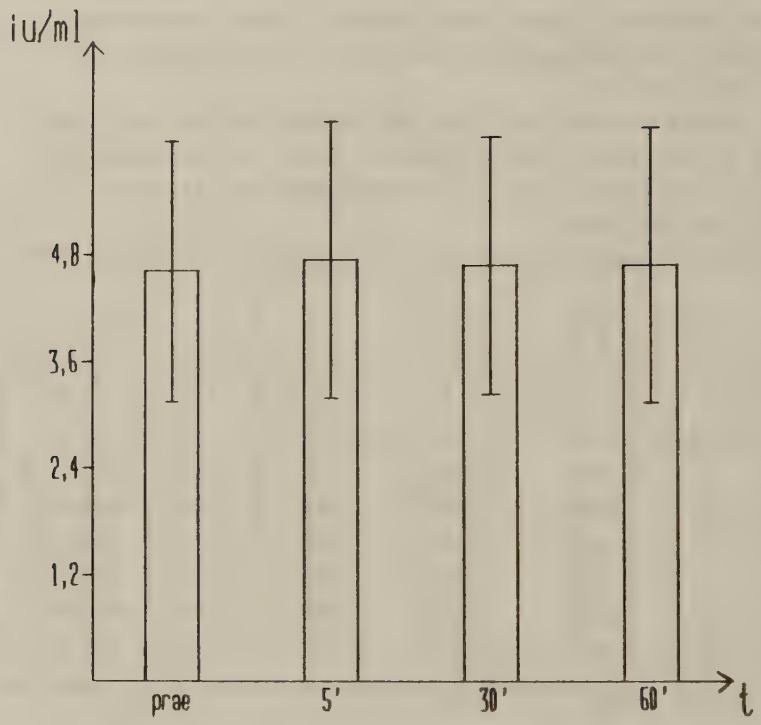
Abb.22: Alpha-2-Antiplasmin-Spiegel in den Plasmen von 31 Patienten, während den ersten 60 Minuten der Midazolam/Ketamin-Anaesthesie

9.2.5 Alpha-2-Makroglobulin

Dieser Parameter weist eine leichte Konzentrationszunahme zwischen dem Ausgangswert und der zweiten Abnahme nach fünf Minuten auf.
Von diesem Maximum an fällt die Konzentration kontinuierlich ab bis zur vierten Abnahme. Alle Veränderungen sind nicht signifikant, da die Irrtumswahrscheinlichkeit deutlich über 5% liegt.
Die Standardabweichungen weisen keine Besonderheiten auf.

T1	T2	$\bar{x}$ 1	s 1	$\bar{x}$ 2	s 2	p
1	2	4.602	1.461	4.742	1.553	0.2067
1	3	4.620	1.461	4.672	1.444	0.4010
1	4	4.620	1.461	4.656	1.542	0.6112
2	3	4.742	1.553	4.672	1.444	0.2521
2	4	4.742	1.553	4.656	1.542	0.3576
3	4	4.672	1.444	4.656	1.542	0.8129

Tab.11: Ergebnisse der Alpha-2-Makroglobulin-Messung



WERTE: (n=31)

t	prae	5'	30'	60'
$\bar{x}$	4.62	4.74	4.67	4.66
s	1.46	1.55	1.44	1.54

Abb.23: Alpha-2-Makroglobulin-Spiegel in den Plasmen von 31 Patienten, während den ersten 60 Minuten der Midazolam/Ketamin-Anaesthesie

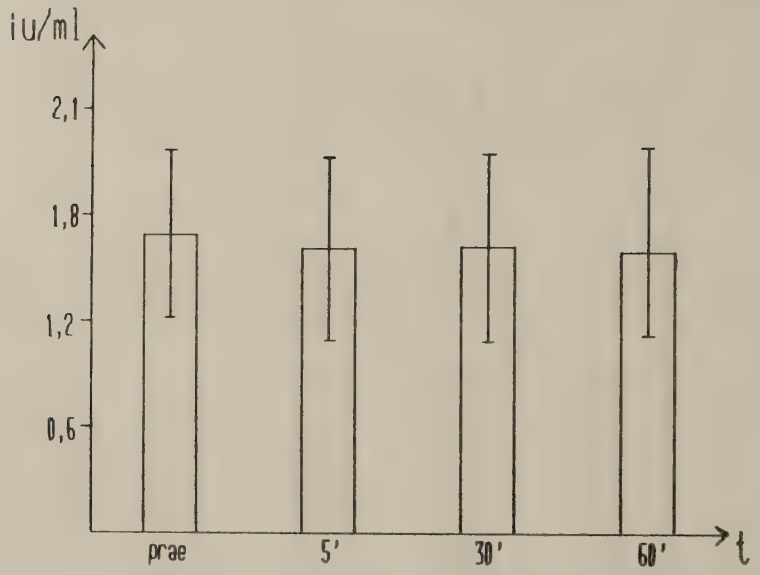
9.2.6 Antitrypsin

Die Konzentration des Gerinnungsparameters Antitrypsin bleiben im Verlauf der gesamten Narkosedauer, unter geringfügigen Schwankungen der Werte annähernd konstant. Es liegen keine signifikanten Änderungen vor. Der geringen aber stetigen Zunahme der interindividuellen Streuung und damit der Standardabweichung ist keine Bedeutung beizumessen.

T1	T2	$\bar{x}$ 1	s 1	$\bar{x}$ 2	s 2	p
1	2	1.686	0.478	1.608	0.518	0.0789
1	3	1.686	0.478	1.621	0.530	0.2093
1	4	1.686	0.478	1.588	0.592	0.1267
2	3	1.608	0.518	1.621	0.530	0.8028
2	4	1.608	0.518	1.588	0.592	0.7382
3	4	1.621	0.530	1.588	0.592	0.4391

Tab.12: Ergebnisse der Antitrypsin-Messung

Antitrypsin



WERTE: (n=31)

t	prae	5'	30'	60'
$\bar{x}$	1.69	1.61	1.62	1.59
s	0.48	0.52	0.53	0.59

Abb.18: Alpha-1-Antitrypsin-Spiegel in den Plasmen von 31 Patienten, während den ersten 60 Minuten der Midazolam/Ketamin-Anaesthesie

9.2.7 Hämatokrit

Bei den 31 urologischen Operationen, die wir untersucht haben, bekamen die Patienten durchschnittlich 490 ml der Elektrolytlösung Elomel B salvia (Boehringer Mannheim) als Flüssigkeitsersatz zur hämostatischen Bilanzierung. Gelegentlich war ein Blutverlust bei den meist diagnostisch endoskopischen Eingriffen unvermeidbar.
Um eine Veränderung der Gerinnungsparameter, sei es durch Blutverdünnung (Infusionslösung) oder Blutverlust, zu egalisieren, haben wir bei allen 31 Patienten den Hämatokrit bestimmt und seine teils beträchtlichen Veränderungen sowohl in der statistischen Auswertung als auch in den Tabellen und Diagrammen berücksichtigt.

9.3 Klinischer Teil

9.3.1 Medikation und Narkose

Wie in der Informationsbroschüre Dormicum (43) empfohlen injizierten wir zur Narkoseeinleitung 0,15-0,2 mg Midazolam pro kg Körpergewicht i.v. Die verabreichte Dosis wurde letztlich individuell, unter Berücksichtigung klinischer Parameter (v.a. Lidschluß und Palpebralreflex) abgestimmt.

Dieses Vorgehen, das sich gut bewährte, führte zu einer durchschnittlichen Initialdosis für Midazolam von 0,143 mg/kg KG. Die Gesamtdosis liegt mit 0,157 mg/kg KG geringfügig höher. Diese Zunahme erklärt sich durch manchmal notwendig gewordene Nachinjektionen bei verlängerter Narkosedauer.
Die Initialdosis für Ketamin liegt mit 0,92 mg/kg KG genau im Bereich der in der Gebrauchsinformation angegebenen Dosis (143). Auf den gesamten Narkoseverlauf bezogen betrug die durchschnittliche Ketamindosis 1,69 mg/kg KG.

Die Initialdosis Midazolam wurde jeweils langsam in einem Zeitraum von ungefähr einer Minute injiziert. Dabei kam es meist schon zur Schlafinduktion, d.h. der Patient schloß langsam die Augen, der Palpepralreflex erlosch und eine Reaktion auf akustische oder taktile Reize war nicht mehr vorhanden.
Gelegentlich war der Wirkungseintritt etwas verzögert; er erfolgte jedoch auch hier innerhalb von drei Minuten.

Bei der zweiten Blutabnahme, also unmittelbar nach der Narkoseeinleitung, war die Blutfarbe immer deutlich heller im Vergleich zur ersten praeoperativen Abnahme.

Die Narkose unter Spontanatmung verlief in aller Regel ruhig und ohne Zwischenfälle. Immer dann, wenn die Spontanatmung durch Succinylcholingabe zu oberflächlich zu werden drohte, mußte künstlich beatmet werden.
Die Narkoseausleitung war unproblematisch, da die Patienten schon wenige Minuten nach Operationsende aufgewacht sind und auf Aufforderungen des Anaesthesisten angemessen reagierten.

9.3.2 Amnesie

Um die retrograde bzw. anterograde Amnesie beurteilen zu können, wurde bei der morgendlichen Visite die Erinnerungsfähigkeit an Ereignisse geprüft, die vor bzw. unmittelbar nach der Narkose stattgefunden hatten. Die Fragen, die mit dem Narkose- bzw. Operationsverlauf zusammenhingen oder insbesondere zur Beurteilung der Amnesie gestellt wurden, waren für alle Patienten dieselben. Dabei wurde nach markanten Ereignissen gefragt:

- dem Transport von der Krankenstation in den Vorbereitungsraum
- der Unterhaltung mit dem Patienten im Vorbereitungsraum

- den Aufforderungen durch den Anaesthesisten unmittelbar nach der Narkoseausleitung im Operationssaal,
- den Ereignissen im Aufwachraum einschließlich des Transports ins Krankenzimmer.

Die Auswertung ergab für 90% der Patienten eine vollständig erhaltene Erinnerungsfähigkeit an Ereignisse vor der Narkose, bis hin zur Injektion von Midazolam. Die anterograde Amnesie überdauerte die Narkose für einen Zeitraum von 30 Minuten bis 3 Stunden.
Ein jüngerer Patient fiel uns wegen seiner äußerst kurzdauernden anterograden Amnesie auf. Er konnte sich bei der morgendlichen Visite an Einzelheiten des Gesprächs im Operationssaal noch erinnern.

9.3.3 Postoperative Befragung

Sie wurde am ersten postoperativen Morgen bei insgesamt 29 Patienten durchgeführt.
Mit Hilfe eines möglichst einheitlichen Abfrageschemas wurde von den Patienten folgende Angaben gemacht:

48% der Befragten spürten bis zu 2 Stunden nach dem Erwachen eine Müdigkeit und Benommenheit.
28% der Patienten klagten über Schwindelgefühle und Kopfschmerzen.
13% der befragten Patienten empfanden die Mundtrockenheit als unangenehm.
17% der Patienten hatten keinerlei postnarkotische Beschwerden.

Psychopathologische Phänomene, wie Verwirrtheitszustände mit alptraumartigen Erlebnissen und als schrecklich empfundene Halluzinationen, welche bei Ketamin in der Monoanaesthesie beobachtet wurden (10), traten bei unseren Patienten nicht auf.

Die Patienten wurden auch nach Beschwerden an der Injektionsstelle gefragt. Alle äußerten, daß weder ein Brennen noch ein Schmerz an der Einstichstelle auftrat. Eine Rötung wurde von uns nicht beobachtet.

Unserer Bitte entsprechend, die Narkose und ihre Begleiterscheinungen zu beschreiben äußerten sich 27 Patienten zufrieden und gaben ein positives Gesamturteil ab. Nur 2 Patienten beurteilten den Gesamtverlauf des Operationstages und der Narkose negativ.

9.3.4 Einzelfallbeschreibung

Fallbeschreibung 1:
Der 25-Jährige Patient mit 51 kg Körpergewicht, bei einer Größe von 166 cm kam in die Klinik, um sich einer Uretrorenoskopie zu unterziehen.
In der Anamnese lagen bei ihm keine Auffälligkeiten vor.

Der Patient erhielt als Prämedikation 0,5 mg Atropin und 0,6 mg Rohypnol i.m., um eine Angstlösung herbeizuführen und ihm eine wohltuende Schläfrigkeit und Entspannung zu verschaffen.
Die Narkose wurde mit 6 mg Midazolam (0,12 mg/kg KG) und 50 mg Ketamin (1 mg/kg KG) eingeleitet. Die Schlafinduktion erfolgte rasch. Da es sich um einen kurzen diagnostisch-endoskopischen Eingriff von 20 Minuten Dauer handelte, mußte nicht nachinjiziert werden.
Unmittelbar nach Beendigung der Narkose wachte der Patient rasch auf und reagierte angemessen auf die Aufforderungen des Anaesthesisten.
Eine Besonderheit bei diesem Patienten war das Auftreten eines Exanthems im Bereich des Halses und der Brust, das unmittelbar nach Narkoseeinleitung am markantesten in Erscheinung trat und mit der Narkoseausleitung ganz verschwand. Wie wir später eruieren konnten neigt der Patient leicht zu Allergien.

In der postoperativen Befragung konnten wir eine anterograde Amnesie feststellen, die bei den meisten Patienten auftrat.
Dieser noch sehr junge Patient fühlte sich wohl, war etwas müde und äußerte sich im großen und ganzen positiv über Narkose und Aufwachphase.

Fallbeschreibung 2:
Der 26-jährige, anamnestisch unauffällige Patient (Gewicht: 60 kg, Größe: 178 cm) war mit der Diagnose Ureterstein links in die Chirurgische Universitätsklinik Tübingen (Abteilung für Urologie) eingeliefert worden. Durch die Entfernung des Steines mittels einer Schlinge sollte versucht werden, dem Patienten einen blutigen Eingriff zu ersparen.
Als Prämedikation wurde dem Patienten 0,7 mg Rohypnol und 0,5 mg Atropin i.m. verabreicht.
Mit einer Midazolamdosis von 9 mg (entspricht 0,15 mg pro kg KG) und einer Ketamindosis von 75 mg (entspricht 1,25 mg pro kg KG) wurde die Narkose problemlos eingeleitet. Während die verabreichte Midazolammenge ausreichte, mußte im Verlauf der Operation zur Aufrechterhaltung der Narkose zweimal Ketamin nachinjiziert werden. Die Gesamtdosis Ketamin für die Narkosedauer von 30 Minuten lag bei 150 mg.
Der Patient reagierte 15 Minuten nach Operationsende in angemessener Weise auf die Aufforderungen des Anaesthesisten.
Die Befragung am Morgen nach dem Operationstag ergab eine anterograde Amnesie. Der Patient erinnerte sich an das Aufwachen auf der Wachstation. Abends fühlte er sich unwohl und mußte zweimal erbrechen.

10. DISKUSSION

Seit der Entwicklung von Midazolam wird unter klinischen Bedingungen intensiv nach dessen Wirkung auf den Organismus des Menschen geforscht. Deshalb weiß man längst, daß der Einfluß auf die vitalen Funktionen (Herz-Kreislauf-System und Atmung) nur geringfügig und ohne klinische Auswirkungen ist.
Ziel unserer Untersuchungen war es, den Einfluß der Midazolam/Ketamin-Anaesthesie auf die gerinnungsaktiven Proteine des Menschen zu untersuchen. Dabei wurde versucht Konzentrationsänderungen bestimmter Gerinnungsproteine zu eruieren und zu quantifizieren.

Zustände mit gesteigerter Aktivität des Gerinnungssystems (Hyperkoagulabilität) bzw. Schwächung des Fibrinolysesystems sind wegen ihrer möglichen Bedeutung für das Auftreten einer unphysiologischen endovasalen Gerinnung (Thrombose) von Interesse (128).
Beim Studium der Einflüsse auf diese Systeme hat sich die Erfassung einer allgemeinen Veränderung der Gerinnungs- bzw. Fibrinolysetendenz als schwierig erwiesen, während eine quantitative Bestimmung von Einzelproteinen möglich ist (74).

Eine grobe Einteilung der ursächlichen Faktoren für eine erhöhte Thrombosedisposition nach Operationen gibt die Virchow'sche Trias. Von den Faktoren Strömungsbedingungen des Blutes, Veränderungen in/an der Gefäßwand und erhöhte Gerinnbarkeit kommt bei vereinzelter Thrombenbildung den beiden Erstgenannten das größte Gewicht zu (128).

Um Veränderungen der von uns bestimmten Blutparameter werten zu können, muß man alle möglichen Einflüsse miteinbeziehen. Außer der zur Narkose verwendeten Substanzen Midazolam und Ketamin, können die Prämedikation, die Art des chirurgischen Eingriffs, die Infusionslösung sowie die physische und psychische Ausgangslage des Patienten, Einfluß auf die untersuchten Proteine nehmen. Es wurde jedoch

keine Anstrengung gescheut, Fremdeinflüsse soweit wie möglich auszuschalten.

Die Operationen dauerten durchschnittlich nur 21 Minuten. Da es sich um überwiegend endoskopisch-diagnostische Eingriffe bzw. Nierensteinentfernungen mit Ultraschall oder Schlinge handelte, verliefen die Operationen meist relativ unblutig. Größere Gefäß- und Gewebeschädigungen, die eine starke Aktivierung des Gerinnungssystems hätten bewirken können, traten nicht auf.
Um den störenden Einfluß auf die untersuchten Parameter zu kompensieren, wurde die Menge der intraoperativ verabreichten Infusionslösung (eine reine Elektrolytlösung) notiert. Für jede abgenommene Probe wurde später der Hämatokrit bestimmt und der errechnete Verdünnungsfaktor in den Ergebnissen berücksichtigt.

Die vier Abnahmezeitpunkte der Blutproben (unmittelbar vor Midazolamverabreichung, fünf Minuten nach Midazolam-Gabe, sowie 30 und 60 Minuten später) ergeben sich aus den kurzen Verteilungshalbwertszeiten von Midazolam (1. Phase: 3-5 Minuten; 2. Phase: 25-30 Minuten).
Die Halbwertszeit der Elimination liegt zwischen anderthalb und zweieinhalb Stunden. Midazolam wird zu 60-70% als Glukuronsäure-Konjugat des Alpha-Hydroxy-Metaboliten renal ausgeschieden. Der Einfluß der Metaboliten auf Gerinnungs- und Fibrinolysesystem kann somit vernachlässigt werden (43).
MONTERO-BENZO et al. (131) untersuchten die Einflüsse von Ketamin auf die Gerinnungsvorgänge. Sie kamen zum Schluß, daß wahrscheinlich keine Veränderungen der Hämostase durch diese Substanz eintritt.

10.1 Fibrinolyseparameter

10.1.1 Einfluß auf das Kallikrein-System

Kallikrein stellt ein zentrales Protein dar, welches eine wichtige Rolle spielt bei der Wechselwirkung zwischen den plasmatischen Enzymsystemen.
Unsere Untersuchungen ergaben einen hochsignifikanten Anstieg der Plasma-Kallikrein-Konzentration um etwa 30% des Ausgangswertes zum ersten intraoperativen Wert.
Der Abfall vom ersten zum zweiten intraoperativen Wert ist ebenfalls hochsignifikant.
Unsere Ergebnisse korrelieren bei diesem Gerinnungsprotein gut mit den Untersuchungen von KRAUS (111), die ihr Blut von Patienten bekamen, welche sich einem kieferchirurgischen Eingriff unter Enfluran-Narkose (ebenfalls mit Midazolam zur Einleitung und Aufrechterhaltung der Allgemeinanaesthesie) unterziehen mußten. Bei KRAUS (111) steigt die Kallikreinkonzentration zunächst auch hochsignifikant an, um schließlich wie bei unseren Ergebnissen unter den Ausgangswert abzusinken.
Die Konzentrationsabnahme von Antithrombin III (158), das die Fähigkeit besitzt Kallikrein zu inaktivieren, ist wohl unmittelbar beteiligt am Konzentrationsanstieg von Kallikrein.
Eine weitere mögliche Erklärung der Konzentrationszunahme von Kallikrein wäre die verstärkte Synthese des Proteins in der Leber und die damit verbundene Abgabe in den Blutkreislauf. Der hochsignifikante Konzentrationsabfall zwischen der 5. und 30. Minute läßt sich durch die bei Operationen auftretende Verbrauchskoagulopathie erklären (93).

Wie der Konzentrationsanstieg von Kallikrein erwarten läßt sinkt die Präkallikreinkonzentration vom prä-Wert zum ersten postoperativen Wert. Allerdings ist diese Konzentrationsveränderung statistisch gesehen nicht signifikant. Dieselbe Beobachtung machte auch KRAUS (111) in ihren Untersuchungen.

10.1.2 Einflüsse auf Plasminogen

Der Plasmaspiegel von Plasminogen unterliegt nur geringen Veränderungen. Die intra- bzw. postoperativen Werte sind gegenüber dem prae-Wert nur wenig vermindert. Eine statistische Signifikanz liegt nicht vor.
KRAUS (111) dagegen verzeichnet für Plasminogen einen hochsignifikanten Abfall vom Ausgangswert zum postoperativen Wert. Ein Vergleich mit den Ergebnissen von KRAUS (111) ist grundsätzlich problematisch, da sie zwar wie wir den Hämatokrit bestimmt haben, ihn aber in der statistischen Auswertung nicht berücksichtigten!

10.1.3 Einfluß auf die Plasmin-Inhibitoren: α_2-Antiplasmin, α_1-Antitrypsin und α_2-Makroglobulin

Von den von uns untersuchten Plasmininhibitoren ist A L P H A - 2 - A N T I P L A S M I N der einzige, bei dem sich die Konzentration statistisch signifikant änderte.
Der Konzentrationsanstieg vom prae-Wert zum ersten intraoperativen Wert beträgt ca. 5% und ist hochsignifikant. Vom ersten zum zweiten intraoperativen Wert ergibt sich ein signifikanter Konzentrationsabfall.
Die Untersuchungsergebnisse von KRAUS (111) stimmen für dieses Gerinnungsprotein überein mit den unsrigen; ergibt sich doch ebenfalls ein hochsignifikanter Konzentrationsabfall.
Beide Resultate lassen darauf schließen, daß aufgrund eines erhöhten Bedarfs an Alpha-2-Antiplasmin als direkte Folge von Operation und Narkose die Konzentration zunächst ansteigt und infolge der Verbrauchskoagulopathie langsam abfällt.
Da es sich bei Alpha-2-Antiplasmin um den bedeutendsten Plasmin-Inhibitor im menschlichen Blut handelt, ist es nicht verwunderlich, daß er auf Operations- und Narkose-

reiz am deutlichsten reagiert. Seine Aktivität reicht offensichtlich aus, um das Gleichgewicht zwischen Gerinnung und Fibrinolyse zu erhalten, da alle anderen Inhibitoren nur unbedeutende Konzentrationsänderungen aufweisen.

A L P H A - 1 - A N T I T R Y P S I N ist zum Schutz einer überschießenden fibrinolytischen Aktivität in ausreichender Menge im menschlichen Blut vorhanden. Über eine Aktivierung des fibrinolytischen Systems mit Plasminfreisetzung kommt es zu einer Abnahme der Plasmininhibitoren.

In der vorliegenden Untersuchung liegt der praeoperative Wert etwas über den intraoperativen Werten, die nahezu gleich groß sind. Die statistische Auswertung ergibt in diesem Fall keine Signifikanz ($p > 0,07$). Es läßt sich aus dem Diagramm auf einen nur schwachen Umsatz von Alpha-1-Antitrypsin schließen.
Da Alpha-1-Antitrypsin als Progressivinhibitor wirkt, d.h. zu Anfang relativ langsam reagiert und erst im Laufe der Reaktion unter Anwesenheit von Heparin zum Sofortinhibitor wird, wäre ein höherer Verbrauch zu einem späteren Zeitpunkt vorstellbar.
KRAUS (111) stellte bei Anwendung der Enfluran-Anaesthesie eine signifikante Konzentrationsabnahme ($p < 0,002$) um mehr als 10% des Ausgangswertes fest. Dagegen zeigt Alpha-1-Antitrypsin während des von uns untersuchten Zeitraums eine Abnahme um nur ca. 6% des Ausgangswertes.

Der Plasmaspiegel von A L P H A - 2 - M A K R O G L O B U L I N unterliegt wie der von Alpha-1-Antitrypsin nur geringen Veränderungen. Alle Werte liegen im physiologischen Toleranzbereich.
Alpha-2-Makroglobulin zeigt eine Zunahme vom prae-Wert zum 1. intraoperativen Wert um ca. 3%.
Signifikanzen liegen auch bei diesem Fibrinolyseinhibitor nicht vor ($p > 0,2$).
Die Untersuchungen von KRAUS (111) bei demselben Inhibitor waren hochsignifikant ($p < 0,001$). Die letzte Abnahme lag um ca. 6% unter ihrem prae-Wert.
Bei Alpha-2-Makroglobulin handelt es sich um einen soge-

nannten Sofortinhibitor. Mit großer Wahrscheinlichkeit kann somit eine Konzentrationsveränderung nach der letzten Blutabnahme als direkte Folge der Narkose ausgeschlossen werden.

10.1.4 Resümee

Sinn und Zweck unserer Untersuchung sollte sein, die Frage nach möglichen Einwirkungen der Midazolam/Ketamin-Anaesthesie auf die Blutgerinnung und Fibrinolyse des Menschen zu beantworten.
Betrachten wir die Resultate, die am Ende der von uns durchgeführten Analyse stehen, so kann man auf eine gewisse Beeinflussung bestimmter Gerinnungsproteine schließen.

Obwohl nicht alle Ergebnisse statistisch signifikant sind, lassen sich bei den untersuchten Gerinnungsproteinen doch gewisse Tendenzen aufzeigen, die auch durch die Resultate der Gruppe TOMKO/KRAUS (111, 172) bestätigt werden.
Vergleicht man die Resultate der Untersuchungen von KRAUS (111) mit unseren Werten, so läßt sich eine gemeinsame Tendenz der untersuchten Parameter feststellen. Die Ergebnisse bei KRAUS sind jedoch ausgeprägter und damit häufiger statistisch signifikant. Der Grund hierfür kann sowohl in den verschiedenen zur Narkose verwendeten Substanzen als auch in den unterschiedlichen Operationsmethoden liegen. So waren die kieferchirurgischen Maßnahmen in der Regel stärker blutend und mit einem größeren Gewebetrauma verbunden als die oft nur endoskopisch-diagnostischen Eingriffe bei unseren Patienten. Damit ließe sich eine stärkere Aktivierung des fibrinolytischen Systems und eine damit ausgeprägtere Konzentrationsveränderung der beteiligten Proteine erklären.

Eine Auswirkung von klinischer Relevanz durch die Midazolam/Ketamin-Anaesthesie auf die Blutgerinnung und Fibrinolyse des Menschen läßt sich mit großer Wahrscheinlichkeit

ausschließen.
Die Ursache für die erhöhte postoperative Thrombosegefahr ist somit anderswo zu suchen.
Es ist längst bekannt, daß es unter Streß verschiedener Ursache zu Änderungen der fibrinolytischen Aktivität kommen kann (74).
Nach der streß-induzierten Fibrinolyse-Steigerung durch chirurgische Eingriffe kommt es zu einer typischen Gegenregulation mit verminderter fibrinolytischer Aktivität, die über eine Woche andauern kann. Diese verminderte fibrinolytische Aktivität begünstigt die Thrombosegefahr während des postoperativen Zeitraumes.
Durch Tierversuche konnte nachgewiesen werden, daß der durch Streß hervorgerufene Anstieg von Noradrenalin und Adrenalin im Plasma durch Midazolam verhindert werden kann. Auf diese Weise läßt sich die Fibrinolyse indirekt beeinflussen und auch die Gefahr einer postoperativen Thrombose verringern (43).

10.2 Klinischer Teil

Im Vordergrund unserer Untersuchungen standen die möglichen Einwirkungen einer Midazolam/Ketamin-Anaesthesie auf die gerinnungsaktiven Proteine im Blut. Zusätzliche Befunde, die wir im Rahmen der klinischen Tätigkeit zur Kenntnis nahmen, möchten wir hier zur Diskussion stellen.
Klinisch fiel auf, daß das venöse Blut vor allem der zweiten intraoperativen Blutabnahme in seiner Farbe viel heller war im Vergleich mit der ersten Abnahme.
Dieses Phänomen läßt sich dadurch erklären, daß die Stoffwechselaktivitäten des Organismus während einer Allgemeinanaesthesie vermindert sind; der Sauerstoffbedarf der Zellen ist somit geringer! Die Folge davon ist eine Hellfärbung des relativ sauerstoffreichen venösen Blutes.

Entsprechend der Empfehlung von SUTTMANN (168), der eine individuelle Dosierung für Midazolam empfiehlt, legten wir

unseren Untersuchungen keine starren Dosisrichtlinien zugrunde, sondern verabreichten die Substanz entsprechend ihrer klinischen Wirkung (Palpebralreflex etc.) und der intraoperativ auftretenden Erscheinungen.
Nach unserem Dosierungsmodus applizierten wir durchschnittlich 0,143 mg/kg KG Midazolam zur Narkoseeinleitung. Um eine Allgemeinanaesthesie für die gesamte Operationsdauer zu erhalten, benötigten wir 0,157 mg/kg KG Midazolam. Diese Dosen kommen der in der Gebrauchsinformation Dormicum (43) angegebenen Dosisrichtlinie von 0,15 mg/kg KG nahe.
Die große Streuung unter den einzelnen Gesamtdosen bei den 31 Patienten dürfte verschiedene Gründe haben. So stellten wir fest, daß nicht prämedizierte Patienten, Patienten, die regelmäßig ähnliche chemische Substanzen einnehmen, und Patienten mit Alkoholabusus eine vergleichsweise grössere Menge an Midazolam benötigten.
Teilweise erklären läßt sich dieses Phänomen durch eine Gewöhnung des Organismus an derlei Medikamente und einer dementsprechend schnelleren Metabolisierung.

In Bezug auf die lokale Verträglichkeit von Midazolam, kamen wir zu den selben Ergebnissen wie JENSEN (95) et al., die dem Hypnotikum eine gute Gewebeverträglichkeit bescheinigten. Bei keinem unserer Patienten traten Venenirritationen oder Schmerzen am Injektionsort auf.
Die von Ketamin als Monoanaesthetikum bekannten Nebenwirkungen (kardiovaskuläre Stimulation, Träume, Halluzinationen) traten durch die Kombination mit Midazolam nicht auf.

Bei unseren Patienten erfolgte die Schlafinduktion im allgemeinen so rasch, daß noch während der Injektion von Midazolam bzw. innerhalb der ersten 2 Minuten nach Injektionsbeginn, die Augen geschlossen wurden, der Palpebralreflex erlosch und der Patient weder auf akustische noch leicht taktile Reize reagierte.
Unsere Beobachtungen stehen damit sowohl mit den Angaben von SUTTMANN (168), der ein Abgleiten in C_0-Schlafstadien innerhalb von 45-60 Sekunden feststellte, als auch mit den

Ergebnissen von GROTE (78), der diese genannten Schlafstadien nach 60-100 Sekunden nachwies, im Einklang.

Über 90% aller von uns befragten Patienten wiesen eine reine anterograde Amnesie auf, welche zwischen 30 Minuten und 3 Stunden betrug. Bei weniger als 10% aller Patienten stellten wir eine retrograde Amnesie fest. Diese entspricht den Beobachtungen von FRAGEN (62), der bei allen Patienten von einer anterograden Amnesie berichtet, jedoch auch Einzelfälle einer retrograden Amnesie beschreibt.

Unsere postoperative Befragung ergab, daß sich die meisten Patienten Stunden nach der Operation wohl fühlten und beschwerdefrei waren. Stundenlange Schläfrigkeit, Adynamie und Muskelschwäche, welche nach Flunitrazepam-Anwendung, trotz Ansprechbarkeit am Operationsende, von BERGMANN (17) beobachtet wurden, lag bei keinem mit Midazolam behandelten Patienten vor.
Unsere Beobachtungen bestätigen damit auch die Feststellung von ZIEGLER (198), der nach 6 Stunden keine subjektiven oder objektiven Erscheinungen mehr fand.

11. ZUSAMMENFASSUNG

Die vorliegende Arbeit befaßt sich mit Untersuchungen zur Blutgerinnung und Fibrinolyse des Menschen, sowie einiger klinischer Parameter, unter Anwendung einer Kombinationsnarkose (Ataranalgesie) mit Ketamin und dem neu entwickelten, wasserlöslichen und kurz wirksamen Benzodiazepin-Präparat Midazolam (Ro 21-3981 Dormicum^{R}).
Nach einem kurzem Überblick über die Entwicklung und Arten der verschiedenen Narkosetechniken werden die beiden verwendeten Substanzen, Dormicum^{R} (Midazolam) und Ketamin^{R}, vorgestellt und ihre Pharmakologie, Pharmakokinetik, Toxikologie und ihr Metabolismus, unter besonderer Berücksichtigung ihrer Kombinationsmöglichkeiten und gegenseitiger Wechselwirkung, beschrieben.
Daran schließt sich eine ausführliche Beschreibung der physiologischen Möglichkeiten der Blutgerinnung und der Fibrinolyse. Außerdem werden die untersuchten Parameter, ihre Bedeutung hinsichtlich der Fibrinolyse und die zu ihrer Bestimmung angewandten Untersuchungs- und Analyse-Verfahren, dargestellt.
Zusätzlich werden die ermittelten Ergebnisse mit den Resultaten einer anderen Arbeitsgruppe, welche ihre Versuche unter der Anaesthesie mit Enfluran bei einem vergleichbaren Patientenkollektiv durchführten, verglichen.

Bei den Untersuchungen über die Auswirkung des angewandten Narkoseverfahrens auf das fibrinolytische System fällt die hochsignifikante Zunahme der Kallikreinkonzentration in den ersten 5 Minuten der Narkose auf.
Der starke Konzentrationsabfall unter den Ausgangswert in den folgenden 25 Minuten erwies sich als ebenfalls hochsignifikant. Als mögliche Ursache wird die erhöhte Freisetzung dieses Proteins durch die Leber und eine sich anschließende, operationsbedingte geringgradige Hyperkoagulabilität diskutiert.
Eine Gerinnungsaktivierung könnte auch für die dem Kallikrein entsprechende Konzentrationsänderung bei Alpha-2-An-

tiplasmin in Betracht kommen. Als wichtigster Inhibitor für Plasmin reagiert er, betrachtet man die Schaubilder, am auffälligsten, was sich auch in der statistischen Signifikanz wiederspiegelt.
Statistisch signifikante Konzentrationsänderungen konnten für Präkallikrein, Plasminogen, Alpha-1-Antitrypsin und Alpha-2-Makroglobulin nicht nachgewiesen werden.

Ein Vergleich unserer ermittelten Ergebnisse mit den Resultaten der unter Enfluran-Anaesthesie durchgeführten Untersuchungen läßt eine gemeinsame Tendenz der untersuchten Parameter bei unterschiedlicher Signifikanz erkennen. Insgesamt ist der Einfluß auf Blutgerinnung (158) und Fibrinolyse bei kieferchirurgischen Eingriffen unter Enfluran-Narkose ausgeprägter als der bei urologisch-endoskopischen Eingriffen unter Midazolam/Ketamin-Anaesthesie, welche keine Auswirkungen von klinischer Relevanz auf die Gerinnungsproteine erkennen läßt. Frägt man nach der Ursache so müßten hier die verschiedenen Operationsarten und nicht die unterschiedlichen Narkosemittel in den Vordergrund gestellt werden.

Im klinischen Teil der Arbeit werden die Auswirkungen der angewandten Midazolam/Ketamin-Narkose auf Venenverträglichkeit, Amnesie und Schlafinduktion geprüft und die Resultate der postnarkotischen Befragung dargestellt. Auffallend dabei ist die Kongruenz mit den Ergebnissen anderer Autoren.
Bei Midazolam handelt es sich um ein Medikament, welches sich durch seine kurze Wirksamkeit auszeichnet, was zur Vermeidung kumultativer Effekte und zur besseren Steuerbarkeit bei kurzdauernden Operationen erwünscht ist.

Durch die Wasserlöslichkeit werden Gewebeschädigungen wie Venenirritationen weitgehendst vermieden. Zudem garantiert Midazolam eine, über den operativen Eingriff hinausreichende anterograde Amnesie und unterdrückt weitgehend die ketaminbedingten psychomimetischen, psychomotorischen und kardiovaskulären Nebenwirkungen.

12. LITERATURVERZEICHNIS

1) Aasen, A.O.; Amundsen, E.; Kierulf, P.:
Significance of chromogenic peptide substrate assays in critical care medicine
Acta chirurgica scandinavia, Suppl. 509, 17 - 92 (1982)

2) Abildgaard, U.:
See Ref. 162, 239 - 41 (1979)
In: Human Plasma Proteinase Inhibitors: α_1-Proteinase Inhibitor - Travis, J.; Salvesen, G.S.;
Ann. Rev. Biochem. 52: 663 - 672 (1983)

3) Abiodem, Ph.; Bauer, M.; Wolf, H.; Klinge, O.; Hug, G.:
α_1AT-Mangel im Kindesalter
Mod. Welt Bd 32/H8 (1981)

4) Ahnefeld, F.W.; Bergmann, H.; Burri, C.; Dick, W.; Doenicke, A.; Halmaggi, M.; Hossli, G.; Rügheimer, E.:
Die intravenöse Narkose
Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York (1981)

5) Albin, M.S.:
5. European Congress of Anaesthesiology, Paris 1978
International Congress Series Nr. 452
Excerpta Medica, Amsterdam - Oxford 1978

6) Amrein, R.; Cano, I.P.; Eckert, M.; Coassolo, P.:
Pharmakokinetik von Midazolam nach intravenöser Verabreichung
Arzneim. Forschung 31 (II), 2 202 - 2 205 (1981)

7) Angelkort, B.:
Hämostase
essentialia 1/81

8) Angelkort, B.:
Hämostase
essentialia 2/81

9) Aoki, N.; Sakuta, Y.; Matsuda, M.; Tatero, K.:
Blood: 483 - 88 (1980)

10) Baer, G.; Parkas, P.:
Von Ketamin verursachte psychopathologische Veränderungen unter den für eine experimentelle Psychose üblichen Versuchsbedingungen
Anaesthesist 30, 251 - 256 (1981)

11) Barrett, A.J.; Starkey, P.M.:
The Interaction of α_2-Makroglobuline with Proteinases
Biochem. J. 133: 709 - 24 (1973)

12) Barthels, M.; Poliwoda, H.:
Gerinnungsanalysen
Thieme Stuttgart 2. Auflage (1980)

13) Beatty, K.; Bieth, J.; Travis, J.:
J. Biolog. Chem. 255, 3931 - 34 (1980)
In: Travis, J.; Salvesen, G.S.:
Human Plasma Proteinase Inhibitors
Ann. Rev. Biochem. 52, 655 - 709 (1983)

14) Behring Werke AG
Großer Gerinnungsstatus
Medizinische Information und Vertrieb der Behring Werke AG

15) Benzer, H.; Frey, R.; Hügin, W.; Mayrhofer, O.:
Anaesthesiologie, Intensivmedizin und Reanimatologie
Springer Berlin Heidelberg New York 5. Auflage (1982)

16) Berggren, L.; Eriksson, I.; Mollenholt, P. and Wickbom, G.:
Sedation for fibreotic gastroscopy: A comparative Study of Midazolam and Diazepam
Br. J. Anaesth. 55, 289 (1983)

17) Bergmann, H.:
Anwendung und Dosierung von Flunitrazepam im Rahmen der Allgemeinanaesthesie
In: Ahnefeld, F.W. et al.- Rohypnol (Flunitrazepam) Pharmakol. Grundlagen - Klin. Anwendung Springer (1978)

18) Boehringer Mannheim GmbH
Laborvorschrift α_1-Antitrypsin (1981)

19) Boehringer Mannheim
Laboranweisung α_2-Makroglobulin (1981)

20) Bruhn, H.D.:
Plasma-Präkallikrein: Bestimmung mit Hilfe eines chromogenen Substrates
Internist 24: 220 - 225 (1983)

21) Büch, H.P.; Büch, U.:
Narkose, Narkotika
In: Forth, W.: Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie - Mannheim Wien Zürich Bibliographisches Institut (1983)

22) Buess, H.:
Geschichtliches zur Lehre von Thrombose, Embolie und emorrhagischer Diathese.
In: Die thromboembolischen Erkrankungen - Naegeli, T.; Matis, P.; Gross, R.; Runge, H.; Sachs, H.W.; Schattauer, Stuttgart (1960)

23) Chang, T.; Glazko, A.J.:
Biotransformation and disposition of ketamine
Int. Anesth. Clin. 12, 157 (1974)

24) Chen
Mitteilungen aus den Forschungslaboratorien von Par-

ke-Davos, Ann Arbor
In: Parke Davis - Ketamin, Allgemeinanaesthetikum zur intravenösen und intramuskulären Injektion

25) Claeson, G.; Friberger, P.; Knös, M.; Eriksson, E.:
Methods for determination of prekallikrein in plasma, glandular kallikrein and urokinase
Haemostasis 7: 76 (1978)

26) Cleve, H.:
Genetik der α_1-Antitrypsin-Defekte
Wiener klinische Wochenschrift 94, Heft 12 (1982)

27) Cohen, M.L.; Trevor, A.J.:
On the cerebral accumulation of ketamine and the re-rationship between metabolism of the drug and its pharmacological effects
In: White, P.F.; Way, W.L.; Trevor, A.J.: Ketamine-Its Pharmacology and Therapeutic uses. Anesthesiology 56, 119 - 136 (1982)

28) Collen, D.; De Maeyer, L.:
Molekulary Biology of Human Plasminogen
Thrombos. Diathes. haemorrh. 34, 396 - 402 (1975)

29) Collen, D.; and Verstraete, M.:
Molekulary biology of human plasminogen. II. Metabolism in physiological and some pathological conditions in man.
Thrombos. Diathes. haemorrh. 34, 403 - 408 (1975)

30) Corssen, G. and Little, S.C.
Anaesth. Analg. 53, 319 (1974)
In: Parke Davis - Ketamin, Allgemeinanaesthetikum zur intravenösen und intramuskulären Injektion

31) Corssen, G.; Miyasaka, M.; Domino, E.F.:
Changing concepts in pain control during surgery:
Dissociative anesthesia with CI - 581
Anesth. Analg. 47: 746 - 759 (1968)

32) Cox, D.W.:
New variants of α_1-antitrypsin: Comparison of M typing techniques
In: Harris, H.; Hirschhorn, K.: Advances on Human Genetics 11, Plenum Press, N.Y., London, 1 - 49 (1981)

33) Crawford, J.P.
Arch. Biochem. Biophys. 156, 215 - 22 (1973)
In: Travis, J.; Salvesen, G.S.: Human Plasma Proteinase Inhibitors, Ann. Vev. Biochem. 52, 655 - 709

34) Damus, P.S.; Garri, A. and Wallace, G.A.:
Immunologic Measurement of Antithrombine III, Heparin Cofactor and Alpha-2-Macroglobuline in Disseminated

Intravascular Coagulation and Hepatic Failure Coagulopathy
Thromb. Res. 6, 27 - 38 (1975)

35) Davidson, J.F.:
In: Poller, L.: Recent advances in blood coagulation
ed. Chirchill Livingstone, Edinburgh-London, N.Y. (1977)

36) Davie, E.W. and Hanaham, D.J.:
Blood Coagulation Proteins (1975)
In: Travis J.; Salvesen G.: Control of Coagulation and Fibrinolysis by Plasma Proteinase Inhibitors
Behring Inst. Mitt. No. 73, 56 - 65 (1983)

37) Debanne, M.T.; Bell, R. and Dolovich, J.:
Characteristics of the Macrophage Uptake of Proteinase-Alpha-2-Macroglobuline Complexes.
Biochim. Biophys. Acta 428, 466 - 475

38) De Castro J.:
Atar-Analgesia with Ro 5-4200, Pancuronicum and Ketamine.
Symposion No 4 Abstracts 5th World Congress Anaesth. Kyoto,
Excerpta Medica p. 18 (1972)

39) De Castro, J.; Mundeleer, R.:
La neuroleptanalgésie, nouvelle technique d'intraveneuse non barbiturique
In: Ahnefeld, F.W.: Die intravenöse Narkose
Springer Berlin Heidelberg N.Y. (1981)

40) Deutsche Kabi Vitrum GmbH
Laborvorschrift Coatest Antiplasmin

41) Doenicke, A.; Kugler, J.; Suttmann, H.; Bretz, Ch.:
Ausblick über weitere Entwicklungen von i.v. Hypnotika
In: Ahnefeld, F.W.: Die intravenöse Narkose
Springer Berlin Heidelberg N.Y. (1981)

42) Doenicke, A.; Kugler, J.; Suttmann, H.; Grote, B.; Domer, W.:
Midazolam: Abhängigkeit der Schlaftiefe von Injektionszeit und Dosis
Anaesthesist 29, 637 - 638 (1980)

43) Dormicum (Midazolam)
Gut steuerbares Injektionshypnotikum für die Anaesthesie
F. Hoffmann-La Roche (1982)

44) Dormicum Roche
Gebrauchsinformation für Fachkreise (1984)

45) Dossier
bei F. Hoffmann-La Roche & Co. AG, Basel

46) Downing, M.R.; Bloom, J.W.; Mann, K.G.;
In: Travis, J.; Salvesen, G.: Human Plasma Proteinase Inhibitor: α_1-Proteinase Inhibitor; Ann. Rev. Biochem. 52: 663 - 672 (1983)

47) Driessen, J.J.; Booij, L.H.D.; Crul, J.F.:
Midazolam as a Sedative on Regional Anesthesia
Arzneim. Forsch. 31 (II), 2245 - 2247 (1981)

48) Driessen J.J.; Booij, L.H.D.J.; Crul, J.F. und Vree:
Vergleichende Untersuchung von Thiopental und Midazolam zur Anaesthesieeinleitung
Anaesthesist 32: 478 - 482 (1983)

49) Dudziak, Rafael:
Lehrbuch der Anaesthesiologie
Schattauer Stuttgart, N.Y. (1982)

50) Dudziak, R. et al.:
Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Anaesthesie und Wiederbelebung, Lübeck-Travemünde (1976)

51) Edy, J.; De Cock, F. and Collen, D.:
Inhibition of Plasmin by Normal and Antiplasmin Depleted Plasma
Thromb. Res. 8, 513 - 518 (1976)

52) Eichler, J.:
Kompendium der Anaesthesiologie
Gustav Fischer Stuttgart (1974)

53) Erdös, E.G.:
Angiotensin I Converting Enzyme
Circ. Res. 36, 247 - 255 (1975)

54) Erdös, E. G.:
Bradykinin, Kallidin and Kallikrein
Supplement 1 - 89
Springer Berlin Heidelberg N.Y. (1979)

55) Eriksson, S.; Alm, R.; Astedt, B.:
Organ cultures of human fetal hepatocytes in the study of extra- and intracellular α_1-antitrypsin
Biochim. Biophys. Acta 542, 496 - 505 (1978)

56) Estler, C.-J.:
Lehrbuch der allgemeinen und systematischen Pharmakologie und Toxikologie
Schattauer Stuttgart N.Y. (1983)

57) Fagerhol, M.K.; Cox D.W.:
The PI Polymorphism
In: Harris, H.; Hirschhorn, K.; Advance on Human Genetics 11, 1981 Plenum Press, N.Y. London

58) Fagerhol, M.K.; Laurell, C.-B:
The Polymorphism of "Prealbumins" and α_1-Antitrypsin in Human Sera
Clin. Chim. Acta 16, 199 - 203 (1967)

59) Fischer - Homberger
Geschichte der Medizin
Springer Berlin Heidelberg N.Y. (1977)

60) Förster, H.; Ladislaus, L.:
Physiologische Chemie
Enke Stuttgart (1979)

61) Forth, W.; Henschler, D; Rummel, W.:
Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie
Bibliographisches Institut Mannheim Wien Zürich (1983)

62) Fragen, R.J.; Gahl, F.; Caldwell, N.:
A Water-Soluble Benzodiazepine, Ro 21-3981, for Introduction of Anesthesia
Anest. 49, 41 - 43 (1978)

63) Frants, R.R.; Noordhoek, G.T.:
Separator isoelectric focusing for identification of α_1-Antitrypsin subtypes
In: Harris, H.; Hirschhorn: Advances on Human Genetics
Plenum Press N.Y. London 11,1 - 51 (1981)

64) Frénoy, J.P.; Bourrillon, R.; Lippoldt, R.; Edelhoch, H.:
Stability and subunit strukture of human α_2-macroglobuline
J. Biol. Chem. 252: 1129 - 1133

65) Frey, H.-H.:
Pharmakokinetik und Metabolismus intravenöser Hypnotika
In: Ahnefeld F.W.; Bergmann, H.; Die intravenöse Narkose Springer Berlin Heidelberg N.Y. (1981)

66) Friberger, P.; Knös, M.; Gustavsson, S.; Aurell, L.; Claeson, G.:
Methods for determination of plasmin, antiplasmin and plasminogen by means of substrate S - 2251
Haemostasis 7, 138 - 145 (1978)

67) Friberger - Petter
Method for the assay of antiplasmin in Plasma.
In: Chromogenic Peptide Substrates Scand. J. Clin. Lab. Invest. Vol 42 - Supl. 162, 41 - 46 (1982)

68) Friberger - Petter
Method for the assay of plasminogen in plasma
In: Scand. J. Lab. Invest. - Vol. 42 Suppl 162, 49 - 62 (1982)

69) Friberger - Petter
Plasma Prekallikrein
In: Chromogenic Peptide Substrates Scand. J. Clin. Lab. Invest. Vol 42 - Supl. 162, 63 - 67 (1982)

70) Friberger et al.
Determination of Prekallikrein in Plasma by Means of a Chromogenic Tripeptide Substrate for Plasma Kallikrein.
In: Kabi Diagnostica, Laborvorschrift Kallikrein

71) Gallimore, M.J.; Fareid, E. u. Stormorken, H.:
The purification of a human plasma kallikrein with weak plasminogen activator activity
Thromb. Res. 12, 409 - 420 (1978)

72) Gallimore, M.J.; Friberger, Petter:
Simple chromogenic peptide substrate assays for determining prekallikrein, kallikrein inhibition and kallikrein "like" activity in human plasma.
Thromb. Res. 25: 293 (1982)

73) Determination of α_2-Makroglobuline as Trypsin-Protein Esterase
Clin. Chim. Acta 14, 493 - 501 (1966)

74) Ganong, W.F.:
Lehrbuch der medizinischen Physiologie
Springer Berlin (1979)

75) Gerecke, M.:
Quelques aspects de la chimie du midazolam. Vortrag, Midazolam-Symposium, Jahresversammlung der Schweizerischen Gesellschaft für Anästhesiologie und Reanimation, Genf (1980)

76) Greifenstein, F.J.; Yoshitake, M.; De Vault, E.; Grajewski, E.:
A study of arylcyclo-hexyl-amine for anesthesia.
Anesth. and Analg. 37: 282 (1959)

77) Groskopf, W.R.; Summaria, K.C.; Robbins, L.:
Studies on the active center of human plasmin
In: Trübestein, G.; Etzel, F.: Fibrinolytische Therapie, Schattauer (1982)

78) Grote, B.; Doenicke, A.; Kugler, J.; Suttmann, H.; Laub, M.:
Midazolam: Dosisfindung mit Hilfe des Encephalogramms
Anaesthesist 29, 635 - 636 (1980)

79) Haberland, G.L.:
The Role of Kininogenases, Kinin Formation and Kininogenase Inhibition in Post Traumatic Shock and Related Conditions
Klin. Wschr. 56, 325 - 331 (1978)

80) Harpel, P.C.; Mosesson, M.W.:
Degradation of Human Fibrinogen by Plasma Alpha-2-Macroglobuline-Enzyme-Complexes.
In: Travis, J.; Salvesen, G.: Control of Coagulation and Fibrinolysis by Plasma Proteinase Inhibitors
Behring Inst. Mitt., No. 73, 56 - 65 (1983)

81) Haverback, B.J.; Dyce, B.; Bundy, H.; Wirtschafter, S.:
J. Clin. Invest. 41: 972 - 80 (1962)

82) Hedner, U.:
Fibrinolytic Inhibitors
In: Vorlaender, K.-O.: Immunologie, Schattauer (1983)

83) Heimburger, N.; Haupt, H. u. Schwick, H.G.:
Proceedings of the 1st Intern. Res. Conf. on Proteinase Inhibitors
In: Travis, J.; Salvesen: Control of Coagulation and Fibrinolysis by Plasma Proteinase Inhibitors
Behring Inst. Mitt. No. 73, 56 - 65 (1983)

84) Hennemann u. Stocker, W.G.:
α_1-Antitrypsinmangel mit juvenilen Lungenemphysem
Dtsch. med. Wschr. 98: 255 - 258 (1973)

85) Hensel, J.; Braun, U.; Kettler D.; Knoll, D.; Martel, J.; Paschen, K.:
Untersuchungen über Kreislauf und Stoffwechselveränderungen unter Ketamine-Narkose
Anaesthesist 21, 44 (1971)

86) Hermann, G.; Vieth, U.C.:
Proteinasen und Proteinaseninhibitoren bei der Krebskrankheit
Diagnostik 13: 316 - 319 (1980)

87) Hiemeyer, V.; Rasche, H.; Diehl, K.:
Hämorrhagische Diathesen
Thieme Stuttgart (1972)

88) Hoffmann, M.L.; van den Broek, W.G.M. und Jansen, A.P.:
Automated determination of the antitrypsin activity of serum
Clin. Chim. Acta 71: 251 - 259 (1976)

89) Holzer, H.; Tschesche, H.:
Regulation of Proteinase Activity - Biological Functions of Proteinase
Springer Berlin Heidelberg N.Y. (1979)

90) Hossli, G.:
Die historische Entwicklung der intravenösen Narkose
In: Ahnefeld, F.W. et al.: die intravenöse Narkose
Springer Berlin Heidelberg N.Y. (1981)

91) Hunkapiller, M.W.; Smallcombe, S.H.; Whitaker, D.R. and Richards, J.H.:
Carbon nuclear magnetic resonance studies of the histidine residue in α-lytic protease. Implications for the catalytic mechanism of serine protease
Biochemistry 12: 4732 - 4743 (1973)

92) Hutschenreuter, K.; Beerenhalter, H.:
Klin. Erfahrungen mit der Valium-Kombinations-Narkose
In: Henschel, W.F.: Neue klin. Aspekte der Neuroleptanalgesie unter besonderer Berücksichtigung methodischer Varianten, Schattauer Stuttgart (1979)

93) Jaenecke, J.:
Antikoagulantien- und Fibrinolysetherapie
Thieme Stuttgart, N.Y.

94) Janoff, A.:
Elastase-like proteases of human granulocytes and alveolar macrophages Pulmonary Emphysema and Proteolysis
In: Fagerhol, M.K.; Laurell, C.-B.: The polymorphism of "pralbumins" and α1-antitrypsin in human sera.
Clin. Chim. Acta 16 (1967)

95) Jensen, S.; Hüttel, M.S.; Schon-Olesen, A.:
Venous complications after i.v. administration of Diazemuls (Diazepam) and Dormicum (Midazolam)
Br. J. Anaesth. 53, 1083 - 85 (1981)

96) Jungermann, K.; Möhler, H.:
Biochemie
Springer Berlin Heidelberg N.Y. (1980)

97) Kabi Diagnostica
Laborvorschrift Kallikrein

98) Kabi Diagnostica
Laborvorschrift Plasminogen

99) Kabi Diagnostica
Laborvorschrift Prekallikrein

100) Kanto, J.; Aaltonen, L.; Erkkola, R. and Äarimaa, L.:
Pharmakokinetics and Sedative Effect of Midazolam in Connection with Caesarean Section Performed under Epidural Analgesia
Acta Anaesthesiol. Scand 28, 116 - 118 (1984)

101) Kaplan Allen, P.; Castellino Francis, J.; Collen, D.; Wiman, B.; Fletcher, B.; Taylor, Jr.:
Molekular Mechanisms of Fibrinoysis in Man
Thromb. Haemostas. 39: 263 - 283 (1978)

102) Kaplan, A.P.; Kay, A.B.; Austen, K.F.:
A prealbumin activator of prekallikrein. III.Appearance of chemotactic activity for human neutrophils by con-

version of human prekallikrein and kallikrein
J. Exp. Med. 135, 81 (1972)

103) Kapp, W.:
Pharmakologische und toxikologische Aspekte zu Benzodiazepinen
Anaesthesie, Intensivth., Notfallmed. 16, 125 - 127 (1981)

104) Karlson, P.:
Kurzes Lehrbuch der Biochemie
Thieme Stuttgart N.Y. (1980)

105) Keidel, W.D.:
Kurzgefaßtes Lehrbuch der Physiologie
Thieme (1979)

106) Keller, H.:
Die Analyse des Serumeiweißbildes mit Hilfe der immunchemischen Untersuchungsmethode nach Mancini
Huber, Bern (1980)

107) Kisiel, W.; Fujikawa, K.:
Enzymological Aspects of Blood Coagulation
Behring Inst. Mitt., No. 73, 29 - 42 (1983)

108) Klaus, W.:
Pharmakotherapie - Klinische Pharmakologie
Fischer Stuttgart (1982)

109) Kleihauer, E.:
Hämatologie: Physiologie, Pathologie, Klinik
Springer (1978)

110) Knoche, E.; Traub, E.; Dick, W.:
Möglichkeiten der medikamentösen Beeinflussung von unerwünschten Nebenwirkungen und Aufwachreaktionen nach Ketamin-Anaesthesie
Anaesthesist 27, 302 (1978)

111) Kraus, G.:
Dissertation, Tübingen (unveröffentlicht)

112) Kress, L.F.; Kurecki, T.
Biochim. Biophys. Acta 613: 469 - 75 (1980)
In: Travis, J. and Salvesen, G.S.: Human Plasma Proteinas Inhibitors: α_1-Proteinase Inhibitor
Ann. Rev. Biochem. 52: 663 - 672 (1983)

113) Krieglstein, J:
Pharmaka zur Dämpfung des ZNS
In: Estler, C.-J.: Lehrbuch der allg. und systematischen Pharmakologie und Toxikologie
Schattauer Stuttgart N.Y.

114) Kümmerle, H.P.; Garret, E.R.; Spitzy, K.H.:

Klinische Pharmakologie und Pharmakotherapie
Schwarzenberg München Berlin Wien (1976)

115) Kuschinsky, G.:
Pharmakologische Schlußbetrachtung
In: Gemperle, M.; Kreuscher, H.; Langrehr, D.: Ketamin, Anaesth. und Wiederbelebung 69 Springer (1973)

116) Kuschinsky, G. und Lüllmann, H.:
Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie
Thieme Stuttgart N.Y. (1981)

117) Langrehr, D.:
Unerwünschte Wirkungen der Anaesthesie und Analgesie mit Ketamin und Möglichkeiten ihrer Beeinflussung
In: Dick, W.: Ketamin in Notfall- und Katastrophenmedizin. Perimed Fachbuch-Verlagsgesellschaft Erlangen (1981)

118) Langrehr, D.; Erdmann, W.; Newton, D.:
Ketamin, ataranalgetische Kombinationen und Antagonisierung
In: Ahnefeld, F.W.: Die intravenöse Narkose
Springer (1981)

119) Langrehr, D. et al.
Anaesthesist 16, 308 (1967)

120) Laurell, C.-B. and Eriksson, S.:
The electrophoretic α_1-globuline pattern of serum in α_1-antitrypsin deficiency
Scand. J. Clin. Lab. Invest. 15, 132 - 140

121) Laurell, C.B.; Jeppson, J.O.:
Plasma Proteins, Structure Funktion and Genetic Control
In: Travis and Salvesen: Human Plasma Proteinase Inhibitors: α_1-Proteinase Inhibitor
Ann. Rev. Biochem. 52: 663 - 672 (1983)

122) Lee, J.A.; Atkinson, R.S.:
Synopsis der Anaesthesie
Fischer Stuttgart N.Y. (1978)

123) Lijnen, H.R.; Collen, D.:
Molekular Mechanism of Fibrinolysis
In: Trübestein, G.; Etzel, F.: Fibrinolytische Therapie Schattauer (1982)

124) Margolius, H.S.; Horowitz, D.; Pieno, J.J.; Keiser, H.:
Urinary Kallikrein Excretion in Hypertensive Man. Relationship to Sodium Intake and Sodium-Retaining Steroids
Circulat. Res. 35, 820 - 825 (1974)

125) Markus, G.; de Pasquale, J.L.; Wissler, F.C.:
Quantitative determination of the binding of epsilon-aminocaproic acid to native plasminogen
J. Biolog. Chem. 253, 727 - 732 (1978)

126) Matilla, M.A.K.; Sunrinkeroinen, S.; Säilä, K.; Himberg Midazolam and Fat-Emulsion Diazepam as Intramuscular Premedication
Acta Anaesthesiol. Scand. 27: 345 - 348 (1983)

127) Matsuda, M.; Wakabayaski, K.; Aoki, N.; Morioka, Y.:
Thromb. Res. 17: 527 - 32 (1979)

128) Meyer-Bertenrath, J.G.:
Blutgerinnung und Fibrinolyse
Deutscher Ärzte-Verlag Köln-Lövenich (1975)

129) Modig, J.; Borg, T.; Bagge L.; Saldeen, T.;
Role of ectradural and of general anaesthesia in Fibrinolysis and coagulation after total hip replacement
British J. of Anaesth. 55, 625 (1983)

130) Montel und Starke:
Anaesthesist 75, 762 (1974)

131) Montero-Benzo, R. et al.:
Vortrag auf dem 3. Europ. Kongreß für Anaesthesiologie, Prag (1970)

132) Moroi, M. and Aoki, N.:
Inhibition of Plasminogen Binding to Fibrin by Alpha-2-Plasmin Inhibitor
Thromb. Res. 10, 851 - 856

133) Moroi, M. and Aoki, N.:
Isolation and Charakterization of Alpha-2-Plasmin Inhibitor from Human Plasma
J. Biol. Chem. 251, 5956 - 5965 (1976)

134) Müller, H.; Schleussner, E.; Stoyanov, M.; Kling, D.; Hempelmann, G.:
Hämodynamische Wirkungen und Charakteristika d. Narkoseeinleitung mit Midazolam
Arzneimittelforschung/Drug Res. 31 (II), 12a, 2227 - 2232 (1981)

135) Müllertz, S.; Clemmensen, I.:
The primary inhibitor of plasmin in human plasma.
Biochem. J. 159: 545 - 553 (1976)

136) Müllertz, S.
See Ref. 162, 243 - 45 (1979)
In: Travis and Salvesen: Human Plasma Proteinase Inhibitors: α_1-Proteinase Inhibitor, Ann. Rev. Biochem. 52: 663 - 672 (1983)

137) Nakajima, T.; Hirsch, E.F.; Oshima, G.; Erdös, E.G.:
Kininogenabfall bei septischem Schock des Menschen
In: Haberland, D.J.; Lewis, Schattauer Verlag (1973)

138) Ohlsson, K.:
α_1-Antitrypsin and α_2-Makroglobulin: Interactions with human neutrophil collagenase and elastase
Ann. N.Y. Acad. Sci. 256: 409 - 419 (1975)

139) Ohlsson, K. and Laurell, C.B.:
The Disappearance of Enzyme-Inhibitor Complexes from the Circulation of Man.
In: Travis and Salvesen: Control of Coagulation and Fibrinolysis by Plasma Proteinase Inhibitors
Behring Inst. Mitt., No. 73, 56 - 65 (1983)

140) Osternd, B.; Miller-Andersson, M.
Thromb. Haemostasis 35: 295 - 304 (1976)
In: Travis and Salvesen: Human Plasma Proteinase Inhibitors: α_1-Proteinase Inhibitor
Ann. Rev. Biochem. 52: 663 - 672 (1983)

141) Pannell, R.; Johnson, D.;
Biochemistry 13, 5439 - 45, (1980)
In: Travis and Salvesen: Human Plasma Proteinase Inhibitors: α_1-Proteinase Inhibitor
Ann. Rev. Biochem. 52: 663 - 672 (1983)

142) Parke - Davis
Ketamin: Allgemein-Anaesthetikum zur intravenösen und intramuskulären Injektion

143) Parke - Davis und Company:
Ketamin Gebrauchsinformation

144) Rákóczi, I.; Wiman, B.; Collen, D: .
On the biological significance of the specific interaction between fibrin, plasminogen and antiplasmin.
In: Trübestein, G.; Etzel, F.: Fibrinolytische Therapie Schattauer (1982)

145) Reinhart, K.; Dallinger-Stiller, G.; Heinemeyer, G.; Dennhardt, R.; Eyrich, K.:
Respiratorische und schlafinduzierende Wirkungen von Midazolam i.m. als Prämedikation zur Regionalanaesthesie
Anaesthesist 32: 525 - 531 (1983)

146) Reves, J.G.; Samuelson, P.N.; Lewis, S.:
Midazolam Maleate Induction in Patients with Ischaemic Heart Disease: Haemodynamic Observations
Canad. Anaesth. Soc. J. 26, 402 - 409 (1979)

147) Robbins, K.C.; Summaria, L.; Hsieh, B.; Shak, R.J.:
The peptide chains of human plasmin. Mechanism of activation of human plasminogen to plasmin.

J. Biol. Chem. 242, 2333 - 2342 (1967)

148) Roberts, R.C.; Riesen, W.A.;
See. Ref. 7, 63 - 71 (1974)
In: Travis and Salvesen: Human Plasma Proteinase Inhibitors: α_1-Proteinase Inhibitor
Ann. Rev. Biochem. 52: 663 - 672 (1983)

149) Sabathié, M.; Dalperier, A.:
History of intravenous anaesthesia
In: Progress in Anaesthesiology. Proc of 4th World Congr. of Anaesthesiologists
Excerpta Medica 1969

150) Die Psychopharmaka in der Prämedikation
Der Krankenhausarzt 54, 709 - 714 (1981)

151) Salt, P.J.; Erdmann, W.; Uges, R.; Sia, R.:
Ketamine - Midazolam Tranquanalgesia
Acta Anaesth. Scand. 25, Suppl. 72,92 (1981)

152) Salvesen, G.; Virca, G.D.;
In: Travis and Salvesen: Human Plasma Proteinase Inhibitors: α_1-Proteinase Inhibitor
Ann. Rev. Biochem. 52: 663 - 672 (1983)

153) Schapira, M.; Scott, C.F.; Cohnen, R.W.:
Contribution of plasma protease inhibitors to the inactivation of kallikrein in plasma
J. Clin. Invest. 69, 462 - 468 (1982)

154) Schapira, M.; Scott, C.F.; Colman, R.W.:
Protection of human plasma kallikrein from inactivation by C_1-inhibitor and other protease inhibitors. The role of high molekular weigt kininogen
Biochem. 2738 - 2743 (1981)

155) Schleussner, E.; Kramer, M.; Müller, H.; Schuld, H.: Hempelmann, G.:
Kardiale und vaskuläre Effekte von Midazolam während der Narkoseeinleitung sowie vor und während der extrakoporalen Zirkulation bei koronarchirurgischen Patienten.
Arzneim.-Forsch./Drug Res. 31 (II), 12a, 2232 - 2235 (1981)

156) Schultze, H.E.; Heide, K.; Haupt, H.;
Klin. Wochenschr. 40, 427 - 34 (1962)
In: Travis and Salvesen: Human Plasma Proteinase Inhibitors, Ann. Rev. Biochem. 52, 655 - 709 (1983)

157) Scott, C.F.; Liu, C.Y.; Colman, R.W.:
Human plasma prekallikrein: a rapid highyield method for purification
Eur. J. Biochem. 100, 77 - 83 (1979)

158) Seiffer, U.
Dissertation, Tübingen (unveröffentlicht)

159) Sharp, H.L.; Bridges, R.A.; Krivit, W.;
J.Lab.Clin.Med. 73, 934 - 939 (1969)
In: Cleve H.: Genetik d. α_1-Antitrypsin-Defekte
Wiener Klin. Wochenschr. 94, 12, (1982)

160) Silbernagl, S.; Despopoulos, A.:
Taschenatlas der Physiologie
Thieme Stuttgart (1979)

161) Sjövall, S.; Kanto, J.; Jisalo, E.; Himberg, J.-J.;
Kanges, L.:
Midazolam versus atropine plus pethidine as premedication in children.
Anaesthesia, Vol 39, 224 - 228 (1984)

162) Snow, J.C.:
Manual der Anaesthesie
Enke (1983)

163) Starkey, P.M.; Barrett, A.J.;
Proteinases in Mammalian Cells and Tissues
In: Travis and Salvesen: Human Plasma Proteinase Inhibitors: α_1-Proteinase Inhibitor
Ann. Rev. Biochem. 52: 663 - 672 (1983)

164) Stolz, Ch.; Heller, W.:
Stoffwechseluntersuchungen unter Ketamin
In: Gemperle, M.; Kreuscher, H.; Langrehr, D.; Ketamin, Anaesth. und Wiederbelebung 69 Springer (1973)

165) Streuli, R.; Grob, P.J.:
Die diagnostische Bedeutung des α_1-AT
Dtsch. med. Wschr. 102, 398 - 400 (1977)

166) Strond, R.M.
A family of Protein-cutting-proteins
Sci. Am. 231, 74 - 88 (1974)
In: Harris, H.; Hirschhorn, K.: Advance on Human Genetics 11, Plenum Press, N.Y. London (1981)

167) Stryer, L.:
Biochemie
Vieweg & Sohn Braunschweig/Wiesbaden (1983)

168) Suttmann, H.; Juhl, G.; Doenicke, A.; Kugler, J.:
Vigilanz nach Midazolam-Ketamin
In: Langrehr D., Ketamin und Benzodiazepinkombination in der Anaesthesie Perimed Fachbuch-Verlagsgesellschaft Erlangen (1981)

169) Swenson, R.P.; Howard, J.B.
J. Biolog. Chem. 254: 4452 - 56 (1979)
In: Travis and Salvesen: Human Plasma Proteinase

Inhibitors: α_1-Proteinase Inhibitor
Ann. Rev. Biochem. 52: 663 - 672 (1983)

170) Takeyasu Yamamura, M.D.; Tomomasa Kimura, MD
Anesth. Analg. 62: 129 - 34 (1983)

171) Tarnow, J.; Hess, W.:
Flunitrazepam - Vorbehandlung zur Vermeidung von kardiovaskulären Nebenwirkungen von Ketamin.
Anaesthesist 28, 468 (1979)

172) Tomko, M.
Dissertation, Tübingen (unveröffentlicht)

173) Travis, J.; Baugh, R.; Giles, P.J.; Johnson, D.;
Human leukocyte elastase and cathepsin G: Isolation, charakterization and interaction with plasma proteinase inhibitors
In: Fagerhol Magne K.; Cox, D.W.: The PI Polymorphism Advances on Human Genetics 11, 1981 Plenum Press N.Y.

174) Travis, J.; Salvesen, G.:
Control of Coagulation and Fibrinolysis by Plasma Proteinase Inhibitors
Behring Inst. Mitt. No. 73, 56 - 65 (1983)

175) Travis, J.; Salvesen, G.S.:
Human Plasma Proteinase Inhibitors: α_1-Proteinase Inhibitor
Ann. Rev. Biochem., 52: 663 - 672 (1983)

176) Vinazzer, H.:
Assay of total factor XII and of activated factor XII in plasma with a chromogenic substrate
Thromb. Res. 14, 155 - 116 (1979)

177) Vontin, H.:
Allgemeinanaesthesie
In: Schwenzer, N.; Grimm, G.: Allgemeine Chirurgie, Entzündungen und Röntgenologie, Thieme Stuttgart (1981)

178) Vontin, H.:
Zentraleuropäischer Anaesthesie-Kongreß, Genf (1977)
In: Parke Davis, Ketamin, Allgemeinanaesthetikum zur intravenösen und intramuskulären Injektion

179) Vontin, H.; Heller, W.; Schorer, R.;
Analgosedierung unter Ataranalgesie: Untersuchungen über Rohypnol und Kombination mit Analgetika
In: Bisherige Erfahrungen mit Rohypnol (Flunitrazepam) in der Anaesthesiologie und Intensivmedizin, Editiones Roche Basel (1976)

180) Vorlaender, K.-O.:
Immunologie
Thieme (1983)

181) Wallen, P.; Wiman, B.;
Charakterization of human plasminogen. (I)
Biochimica Biophysica Acta, 221, 20 (1970)

182) Wallen, P.; Wiman, B.:
Charakterization of human plasminogen (II)
Biochimica Biophysica Acta, 257, 122, (1972)

183) Weese, H.; Scharpf, W.;
Evipan, ein neuartiges Einschlafmittel
Dtsch. med. Wschr. 1, 1205 (1932)

184) Weigand, K.; Dryburgh, H.; Schreiber, G.:
Der Nachweis einer intrazellulären Vorstufe von
α_1-Antitrypsin in menschlicher Leber
In: Vorlaender, K.-O.: Immunologie, Thieme (1983)

185) Weiss, Ch.:
Funktionen des Blutes
In: Schmid, R.F.; Thews, G.: Physiologie des Menschen
Springer Berlin Heidelberg N.Y.

186) White, P.F.; Way, W.L.; Trevor, A.J.:
Ketamine - Its Pharmacology and Therapeutics uses.
Anesthesiology 56: 119 - 136 (1982)

187) Wieber, J.; Gugler, J.H.; Hengstmann, J.H.; Dengler:
Pharmakokinetics of Ketamine in Man
Anaesthesist 24: 260 - 263 (1975)

188) Wiman, B.:
Methods Enzymol. 80: 395 - 408 (1981)

189) Wiman, B.; Boman, L.; Collen, D.:
On the Kinetics of the Reaction between Human Antiplasmin and a low-Molekular-Weigt Form of Plasmin
Eur. J. Biochem. 87, 143 - 146

190) Wiman, B.; Collen, D.:
On the Kinetics of the Reaction Between Human Antiplasmin and Plasmin
Eur. J. Biochem. 84, 573 - 578 (1978)

191) Wiman, B. and Collen, D.:
On the Role of Alpha-2-Antiplasmin in the Regulation of Fibrinolysis.
In: Travis and Salvesen: Control of Coagulation and Fibrinolysis by Plasma Proteinase Inhibitors
Behring Inst. Mitt., No. 73, 56 - 65 (1983)

192) Wiman, B. and Collen, D.:
Purification and Charakterization of Human Antiplasmin, the Fast-Acting Plasmin Inhibitor in Plasma.
Eur. J. Biochem. 78, 19 - 26 (1979)

193) Wiman, B. and Wallen, P.:
The Spezific Interaction between Plasminogen and Fibrin. A Physiological Role of the Lysine-Binding Site in Plasminogen
Thrombosis Res. 10, 213 - 222 (1977)

194) Witt, I.:
Antiplasmin
In: Aktuelle Diagnostik von Boehringer Mannheim

195) Witt, I.:
Biochemie der Blutgerinnung und Fibrinolyse
Boehringer Mannheim GmbH

196) Wuepper, K.D.:
Prekallikrein deficiency in man
J. Exp. Med. 138, 1345 (1973)

197) Zazgornik, J.; Balcke, P.; Schmidt, P.; Kopsa, H.; Hysak, H. and Leuz, K.:
α_1-AT und Fibrinogenspiegel bei chron. Niereninsuffizienz und nach Nierentransplantation
Klin. Wochenschrift 59: 1261 - 65 (1081)

198) Ziegler, W.H.; Thurneysen, J.D.; Crevoisier, Ch.; Eckert, M.; Amrein, R.; Dubuis, R.:
Zusammenhang zwischen der klinischen Wirksamkeit und der Pharmakokinetik von Midazolam nach i.m. und i.v. Applikation
Arzneim.-Forsch./Drug Res. 31 (II), 2206 - 2210 (1981)

13. TABELLENANHANG

P R A E K A L L I K R E I N

Angabe: %

Patient	Probe 1	Probe 2	Probe 3	Probe 4
1	168.80	183.17	174.45	193.56
2	61.83	38.78	45.75	49.44
3	149.06	157.35	173.81	162.24
4	105.44	96.79	99.48	44.73
5	81.76	91.60	84.88	91.22
6	111.27	99.43	99.99	118.79
7	152.07	150.94	145.77	175.61
8	106.57	89.04	104.87	103.75
9	106.75	104.45	107.14	102.98
10	155.45	144.86	149.00	144.08
11	126.12	113.03	120.35	113.38
12	130.82	124.33	130.25	131.60
13	106.95	107.88	98.21	106.92
14	68.97	66.90	74.80	62.96
15	77.81	84.14	86.91	79.82
16	130.82	129.17	128.00	121.43
17	103.19	105.93	104.99	108.04
18	94.16	96.67	92.62	91.85
19	90.78	95.97	90.90	97.89
20	113.15	110.14	123.49	111.86
21	121.61	125.09	122.99	124.22
22	71.04	70.64	68.40	62.94
23	113.72	115.35	118.79	110.52
24	122.55	123.50	129.30	123.89
25	120.30	120.63	120.63	117.05
26	82.13	86.36	73.95	71.47
27	113.68	113.85	111.06	109.72
28	120.30	119.86	112.79	115.45
29	126.12	129.26	132.85	133.26
30	121.61	119.66	108.03	110.14
31	149.25	145.94	147.29	149.22

K A L L I K R E I N

Angabe: U/l

Patient	Probe 1	Probe 2	Probe 3	Probe 4
1	6,88	8,6	9,94	9,57
2	18,90	12,60	8,44	8,65
3	10,15	14,40	16,24	6,81
4	5,50	8,95	7,92	7,03
5	6,54	8,44	6,68	6,50
6	7,57	9,20	5,37	5,85
7	6,88	10,98	7,19	7,46
8	6,71	9,94	4,78	5,16
9	10,15	13,40	8,43	6,17
10	10,66	13,69	8,96	8,39
11	10,32	16,06	10,62	10,27
12	15,65	15,12	11,95	11,79
13	13,42	15,89	13,87	16,62
14	11,35	14,79	12,73	11,87
15	4,30	5,30	4,24	3,97
16	7,74	13,66	9,12	8,93
17	4,13	9,59	3,94	4,93
18	6,03	10,06	6,84	7,06
19	9,29	14,79	10,17	14,08
20	9,29	11,87	9,90	8,06
21	5,50	9,59	4,79	3,66
22	5,16	7,32	3,33	3,00
23	5,68	6,62	3,61	3,61
24	8,26	12,17	7,33	6,69
25	6,54	9,76	5,50	4,34
26	6,19	3,39	3,06	2,69
27	9,63	14,07	8,52	7,52
28	12,21	15,46	11,26	10,22
29	9,63	5,85	6,91	5,23
30	4,12	6,63	4,19	3,10
31	6,54	9,88	6,35	5,83

P L A S M I N O G E N

Angabe: %

Patient.	Probe 1	Probe 2	Probe 3	Probe 4
1	151.14	143.32	148.78	150.03
2	111.68	75.56	78.28	85.27
3	119.34	112.38	128.03	113.31
4	106.52	102.84	99.85	103.68
5	128.17	130.45	129.25	124.15
6	107.02	111.32	102.52	104.36
7	136.66	136.77	136.22	154.10
8	113.85	115.83	117.54	121.67
9	80.05	80.23	78.22	77.46
10	125.17	130.37	137.84	133.50
11	102.86	107.32	99.88	108.46
12	128.67	127.97	122.61	127.77
13	108.69	109.33	109.56	110.93
14	139.16	142.49	143.49	141.99
15	147.48	155.64	160.68	152.53
16	121.84	122.66	122.00	124.60
17	98.70	108.16	99.80	100.92
18	100.20	101.16	106.99	107.14
19	107.69	107.81	113.30	114.28
20	110.02	106.69	108.80	102.90
21	173.46	175.17	167.56	160.95
22	94.70	93.34	89.42	88.62
23	127.33	129.41	131.90	125.67
24	119.34	115.60	114.15	112.16
25	101.03	103.39	103.78	100.85
26	84.88	85.79	82.51	83.03
27	95.87	89.68	91.05	91.19
28	118.18	102.45	100.21	103.90
29	135.83	127.74	130.65	127.41
30	88.87	88.58	84.69	84.21
31	122.51	126.15	120.52	123.60

ALPHA$_2$-ANTIPLASMIN

Angabe: %

Patient	Probe 1	Probe 2	Probe 3	Probe 4
1	131,83	139.15	127.06	141.79
2	137.01	106.37	107.66	112.57
3	144.55	152.44	159.20	151.20
4	132.14	133.30	132.07	129.21
5	147.84	139.51	136.78	141.76
6	132.14	136.77	130.30	131.83
7	145.02	147.77	137.41	160.05
8	125.86	119.88	142.34	129.32
9	131.99	148.32	124.92	129.20
10	148.16	156.45	144.03	147.39
11	131.20	139.49	148.47	130.21
12	152.55	158.70	149.42	144.67
13	133.56	144.26	131.50	135.57
14	145.18	151.14	149.57	142.19
15	141.41	153.31	165.07	141.90
16	140.31	154.55	136.70	147.07
17	121.63	138.57	139.97	123.03
18	135.44	122.45	129.89	132.44
19	119.74	136.34	112.54	122.52
20	124.14	136.07	134.90	116.52
21	157.89	176.89	168.48	162.75
22	130.42	139.41	120.18	131.27
23	131.83	149.75	147.84	138.90
24	126.65	147.70	146.08	150.97
25	135.60	125.99	131.30	150.73
26	136.07	150.26	141.70	149.24
27	140.31	155.63	163.78	133.76
28	139.99	153.86	131.31	138.11
29	150.83	162.32	158.98	160.18
30	155.06	149.71	149.07	138.90
31	140.15	147.13	135.37	148.26

A L P H A $_2$ - M A K R O G L O B U L I N

Angabe: IU/ml

Patient	Probe 1	Probe 2	Probe 3	Probe 4
1	2.37	2.32	2.43	2.35
2	4.29	3.23	3.30	3.43
3	4.93	6.67	5.25	4.70
4	5.48	5,10	5.23	5.02
5	3.52	3.63	3.77	3.56
6	5.82	7.47	6.59	6.02
7	7.92	7.99	7.56	8.90
8	5.65	6.01	5.92	6.26
9	3.69	4.01	4.09	3.94
10	3.72	3.64	3.77	3.71
11	8.99	9.05	9.02	8.81
12	3.18	3.22	3.16	3.20
13	3.86	3.87	3.84	3.89
14	5.62	5.58	5.68	5.62
15	4.06	4.20	4.22	4.14
16	2.98	3.08	3.01	2.98
17	4.40	4.59	4.46	4.53
18	3.76	3.92	4.00	3.86
19	3.92	4.33	4.14	4.53
20	4.16	4.20	4.22	4.29
21	3.08	3.62	3.54	3.41
22	3.96	3.78	3.53	3.41
23	4.06	4.20	4.16	3.79
24	4.80	4.90	5.19	4.84
25	3.38	3.25	3.36	3.21
26	5.35	4.95	4.95	4.80
27	3.90	4.65	4.46	4.73
28	5.28	5.08	5.00	5.62
29	7.27	7.05	7.31	7.35
30	5.65	5.42	5.35	5.14
31	4.16	3.99	4.31	4.31

ALPHA$_1$-ANTITRYPSIN

Angabe: IU/ml

Patient	Probe 1	Probe 2	Probe 3	Probe 4
1	1.65	1.35	0.63	0.93
2	1.37	1.02	0.98	0.98
3	1.15	1.64	1.74	1.67
4	1.41	1.22	1.51	1.16
5	1.95	2.02	1.93	1.83
6	1.04	1.35	1.22	1.30
7	2.00	1.91	1.93	2.36
8	1.44	1.29	1.73	1.68
9	2.05	1.63	1.56	0.76
10	1.42	1.16	1.16	1.13
11	2.15	2.05	1.89	1.89
12	2.36	2.15	2.58	2.61
13	0.96	0.82	0.94	1.00
14	2.43	2.29	2.24	2.07
15	2.33	2.44	2.49	2.56
16	1.37	1.60	1.16	1.40
17	1.35	1.37	1.15	0.93
18	1.25	1.24	1.15	1.23
19	1.67	1.66	1.67	1.36
20	1.44	0.52	1.45	1.44
21	2.78	2.76	2.44	2.86
22	2.66	2.73	2.86	2.97
23	2.00	1.97	2.08	2.03
24	1.89	1.87	1.93	1.79
25	1.36	1.29	1.24	1.04
26	1.44	1.41	1.36	1.27
27	1.46	1.41	1.39	1.28
28	1.37	1.42	1.31	1.28
29	1.88	1.68	1.77	1.76
30	1.29	1.29	1.27	1.22
31	1.36	1.28	1.57	1.45

Patient	Alter (J)	Größe (cm)	Gewicht (kg)	OP-Art
1	44	170	102	Ureterorenoskopie
2	72	163	70	Karunkelabtragung
3	48	150	54	Ureterorenoskopie
4	22	185	60	UC
5	38	168	65	P-Stanze
6	34	178	75	UC
7	25	161	76	UC
8	72	156	52	Ureterorenoskopie
9	59	153	51	Ureterorenoskopie
10	38	172	120	Ureterorenoskopie
11	16	159	52	Cytoskopie
12	43	185	90	Harnleiterstein/ Schlinge
13	32	170	76	Varikozele
14	28	165	55	Steinentfernung
15	45	176	74	UC
16	42	178	82	Semikastraktion
17	76	180	82	UC
18	47	174	76	UC
19	25	166	51	Ureterorenoskopie
20	29	165	50	UC
21	54	170	84	Retrograd UK
22	76	170	80	UC
23	69	172	74	UC
24	27	182	75	Scrotalhämatom
25	66	172	70	Cytoskopie, Biopsie
26	20	178	80	Cytoskopie
27	26	178	60	Ureterstein/ Schlinge
28	22	177	78	Retrograd UK
29	17	185	100	UC
30	19	183	69	Cytoskopie
31	62	164	72	Ureterorenoskopie

Patient	OP-Dauer (min)	Midazolamdosis (mg) initial	total	Ketamindosis (mg) initial	total	Infusion (ml)	Prä.Med.(mg) Atr.	Rohyp.
1	40	15,0	25,0	100	200	500	0,5	0,7
2	15	7,0	7,0	60	110	500	0,5	0,5
3	60	10,0	15,0	100	180	250	0,5	0,7
4	15	9,5	9,5	60	100	750	0,5	0,6
5	15	10,5	10,5	60	60	200	0,5	0,7
6	17	10,0	10,0	75	75	800	0,5	0,7
7	10	10,0	10,0	70	70	500	0,5	0,7
8	10	7,0	7,0	25	50	400	0,5	0,6
9	25	5,0	5,0	30	125	1000	0,5	0,7
10	38	12,0	19,0	75	250	1000	0,75	1,0
11	13	15,0	15,0	55	80	500	0,5	0,6
12	45	13,0	13,0	75	180	500	0,5	0,8
13	65	7,0	11,0	75	225	500	0,5	1,2
14	25	9,0	12,0	55	110	500	0,5	0,8
15	10	11,0	11,0	75	100	250	0,5	0,8
16	45	13,0	15,0	80	355	500	0,25	0,7

Patient	OP-Dauer (min)	Midazolamdosis (mg) initial	total	Ketamindosis (mg) initial	total	Infusion (ml)	Prä.Med.(mg) Atr.	Rohyp.
17	20	10,0	10,0	80	120	500	0,5	0,8
18	5	11,5	11,5	80	80	200	0,5	0,8
19	20	6,0	6,0	50	50	500	0,5	0,6
20	20	7,0	7,0	50	125	500	0,5	0,7
21	15	12,4	12,4	75	100	250	0,5	0,8
22	25	6,0	6,0	50	50	500	0,5	0,5
23	10	11,0	11,0	50	50	500	0,5	0,7
24	20	15,0	15,0	75	115	500	-	-
25	5	10,0	10,0	50	50	500	0,5	0,5
26	5	12,0	12,0	50	50	250	0,5	1,0
27	15	9,0	9,0	75	150	500	0,5	0,7
28	10	12,0	12,0	75	150	500	0,3	0,7
29	10	15,0	15,0	100	150	500	0,5	1,0
30	13	10,5	10,5	75	100	500	0,5	0,8
31	20	10,5	10,5	75	200	400	0,5	0,7

L E B E N S L A U F

Am 25. Dezember 1959 wurde ich, Markus Josef Kuhner, als Sohn des Zahnarztes Josef Kuhner und seiner Ehefrau Hannelore, geb. Schwer, in Schramberg geboren.

1967 wurde ich in der Berneckschule in Schramberg eingeschult. 1970 wechselte ich an das mathematisch-naturwissenschaftliche Gymnasium über, wo ich 1979 die Reifeprüfung ablegte.

Von Oktober 1979 bis Februar 1980 arbeitete ich als Volontär in einem zahntechnischen Labor in Schramberg.

Im Sommersemester 1980 nahm ich das Studium der Zahnheilkunde an der Eberhard-Karls-Universität in Tübingen auf, wo ich am 12. März 1981 die naturwissenschaftliche Vorprüfung für Zahnärzte und am 14. Oktober 1982 die zahnärztliche Vorprüfung bestand. Am 30. Mai 1985 legte ich die zahnärztliche Prüfung ab.